N° d'ordre : AO 9544

THÈSE

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE DIJON

U. E. R. M. I. P. C.

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Roland BROUSSIER

Configurations relatives et absolues et conformations de ferrocénocyclohexénones et ferrocénocyclohexénols

Soutenue le 1974 devant la Commission d'Examen

MM. J. TIROUFLET — Président

A. HOREAU
J. PROTAS
B. GAUTHERON — Examinateurs

N° d'ordre : AO 9544

THÈSE

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE DIJON

U. E. R. M. I. P. C.

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Roland BROUSSIER

Configurations relatives et absolues et conformations de ferrocénocyclohexénones et ferrocénocyclohexénols

Soutenue le devant la Commission d'Examen

MM. J. TIROUFLET — Président

A. HOREAU
J. PROTAS
B. GAUTHERON — Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

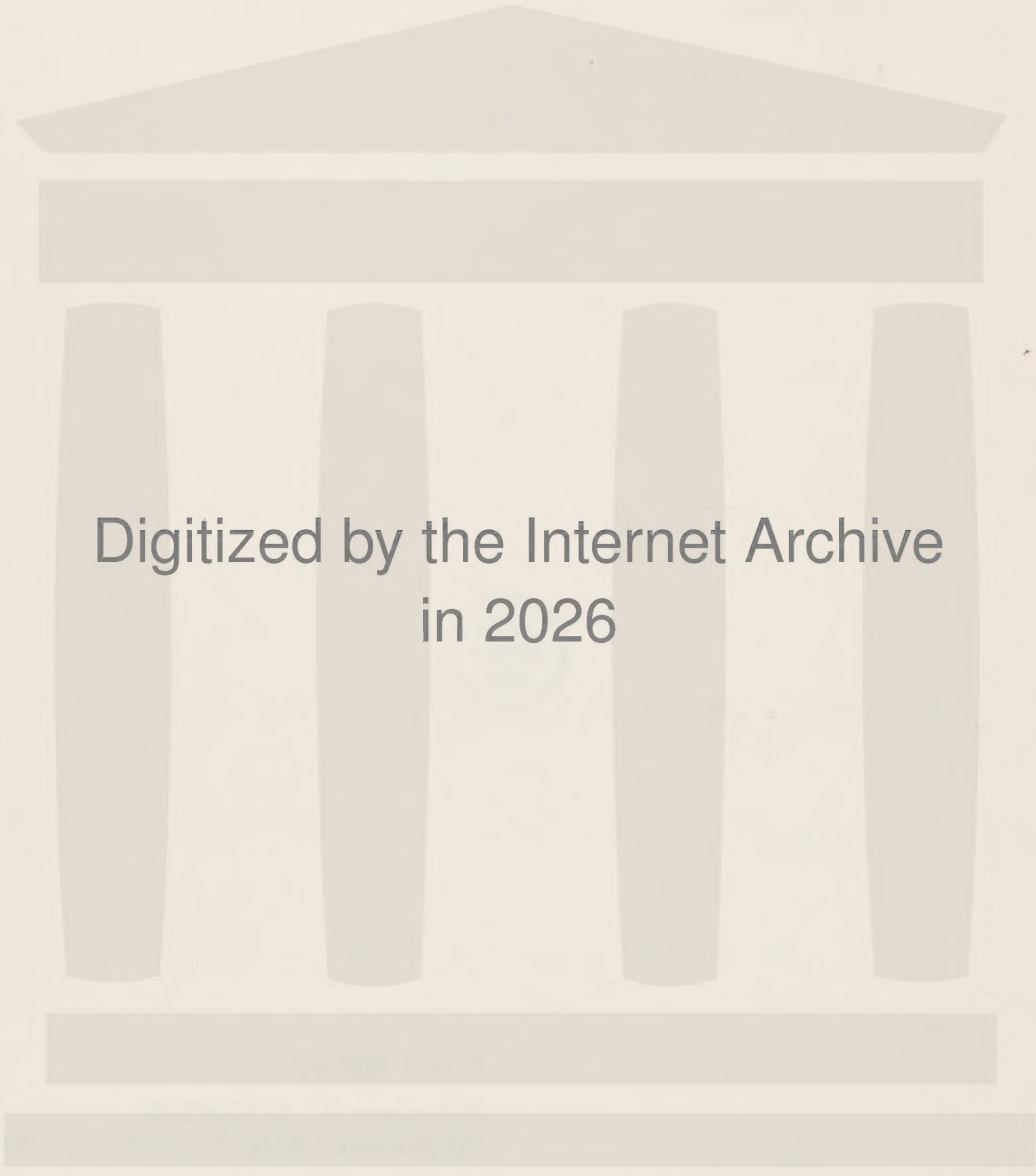
A ma femme

A mes enfants

A mon Maître,

Monsieur J. TIROUFLET
Professeur à la Faculté des Sciences de Dijon

Hommage de ma profonde gratitude.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549827_0001

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Polarographie organique associé au C.N.R.S. dirigé par Monsieur le Professeur TIROUFLET. Je suis particulièrement heureux d'en faire hommage à mon Maître.

Je suis profondément reconnaissant à Monsieur le Professeur GAUTHERON de m'avoir guidé tout au long de ce travail avec une constante sollicitude.

Monsieur HOREAU, Professeur au Collège de France, a toujours suivi mon travail avec une bienveillante attention. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et l'honneur qu'il me fait de participer à mon Jury.

Je prie Monsieur PROTAS, Professeur à la Faculté des Sciences de Nancy, d'accepter mes vifs remerciements pour la part qu'il a prise à ce travail et pour sa participation à mon Jury.

Je tiens à remercier, pour le précieux concours qu'ils m'ont apporté, Messieurs DUSAUSOY et LECOMTE du laboratoire de Monsieur le Professeur PROTAS ainsi que Messieurs DUBOIS et BRULE, Chargés de Recherches à l'I.N.R.A.

J'exprime toute ma gratitude à mes camarades du laboratoire de Polarographie organique pour leur aide amicale. Je remercie également le personnel technique de ce laboratoire, plus particulièrement Monsieur DENIS et Madame BRUZDA qui, par leur collaboration efficace, m'ont aidé à réaliser ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE. Configurations relatives et conformations de ferrocénocyclohexénones α ou β-substituées et d'alcools racémiques. 5

GENERALITES 6

CHAPITRE I Synthèse et structure d'acides β-ferrocénoylpropioniques substitués 9

CHAPITRE II Cyclisation des acides γ-ferrocényl α ou β-substitués. Stéréochimie des ferrocénocyclohexénones α ou β-substituées 25

CHAPITRE III Ferrocénocyclohexénols α ou β-substitués 44

DEUXIEME PARTIE. Configurations absolues des ferrocénocyclohexénones α ou β-méthylées optiquement actives et des alcools dérivés ... 72

GENERALITES 73

CHAPITRE I Synthèse des ferrocénocyclohexénones α ou β-méthylées optiquement actives 75

CHAPITRE II Configurations absolues des ferrocénocyclohexénones α ou β-méthylées optiquement actives. Synthèse de leurs dérivés 88

CHAPITRE III Etude du dédoublement partiel de l'anhydride α-phénylbutyrique racémique par les ferrocénocyclohexénols α ou β-méthylés optiquement actifs 110

CONCLUSION 121

INTRODUCTION

L'impact des travaux publiés au cours des deux dernières décennies en série métallocénique s'est manifesté dans divers domaines de la chimie.

La découverte du ferrocène est tout d'abord incontestablement à l'origine de développements théoriques importants dans le domaine des concepts de la liaison chimique entre un métal de transition et des coordinats π-liés.

L'étude des propriétés des dérivés π-cyclopentadiéniques a ensuite largement contribué à accroître les possibilités d'accès aux dérivés σ-liés. Il est en effet apparu que la présence d'un coordinat cyclopentadiénique sur un métal de transition accroît en général considérablement la stabilité des liaisons σ portées par ce même métal. Bien que l'interprétation définitive de ce phénomène ne puisse encore être avancée avec certitude, on peut suggérer, avec GREEN, que le coordinat π-C_5H_5 joue le rôle d'un "tampon électronique" qui stabilise la molécule vis à vis de tous les déséquilibres électroniques apportés par les substituants σ-liés.

La chimie du ferrocène ne bénéficie pas de cette stabilisation éventuelle des liaisons σ-métal puisque, en principe, la saturation de la couche à 18 électrons interdit un apport supplémentaire de coordinats σ-liés.

Par contre, cette stabilisation revêt dans ce cas d'autres aspects.

Tout d'abord, le caractère "aromatique" du ferrocène a été signalé dès la découverte de ce complexe. En fait le qualificatif "aromatique" apparaît trop spécifique et il semblerait préférable d'utiliser le néologisme de "ménéidique"

qui a été proposé par D. LLOYD et D.R. MARSHALL* pour caractériser les éléments d'une structure qui ont tendance à retenir leur type au cours de nombreuses transformations chimiques.

Ce caractère "ménéidique" ou "conservatoire" s'étend au domaine stéréochimique. La structure ferrocénique présente en effet une dimension absente dans la chimie aromatique et certains auteurs ont utilisé le vocable d'aromaticité tridimensionnelle. Cet aspect tridimensionnel a une conséquence immédiate : il entraîne une chiralité pour tous les dérivés disubstitués en homo par deux groupes différents. Or l'activité optique qui en résulte apparaît remarquablement stable. On peut donc dire que le caractère "ménéidique" du ferrocène est double puisque de nombreuses transformations chimiques effectuées sur des groupements fonctionnels conservent la nature π de la liaison métal-C_5H_5 et conservent la chiralité plane éventuellement présente. Il apparaît finalement que la chimie des dérivés ferrocéniques a certaines analogies avec la chimie des stérols. Or l'on connait le rôle fondamental que l'étude des stérols a joué lors du développement de la stéréochimie moderne. On devait donc s'attendre à ce que l'étude des métallocènes apporte également une certaine contribution au développement de la stéréochimie.

Au début de notre travail, un certain nombre de résultats fondamentaux avaient déjà été obtenus dans le domaine des ferrocènes chiraux. Dès 1959, THOMSON avait dédoublé la ferrocénocyclohexénone racémique. En 1965, SCHLÖGL avait proposé une configuration absolue pour les deux cétones énantiomères correspondantes en utilisant deux hypothèses apparemment raisonnables. Il faisait tout d'abord l'hypothèse d'une attaque préférentielle *exo* lors de la réduction des cétones par les hydrures. Il considérait ensuite que lors du dédoublement cinétique selon HOREAU l'encombrement maximum apparaît vers le squelette métallocénique.

Ces deux hypothèses ne sont pas exemptes de critique et il suffit évidemment que l'une des deux ne soit pas vérifiée dans le cas considéré pour que la conclusion apparaisse erronée.

Cette remarque préliminaire constitue le point de départ de tout notre travail.

---

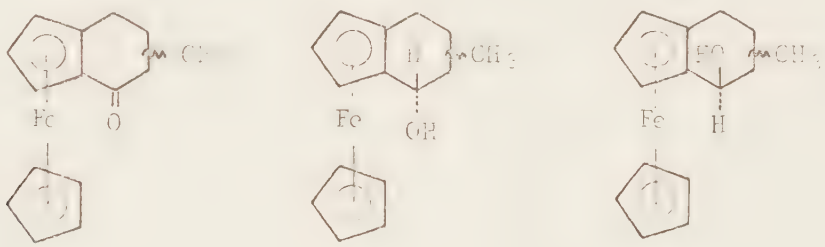
* Proceedings of the International Symposium held in Jerusalem (1970) édité par E.D. BERGMANN et B. PULLMANN. Vol. III, p. 85 (The Israel Academy of Sciences and humanities, Jerusalem 1971).

Notre premier objectif était donc de vérifier la conclusion de SCHLÖGL. Une analyse cristallographique selon BIJVOET suffisait en principe pour confirmer ou infirmer cette conclusion. Mais cette seule détermination cristallographique, quel qu'en soit le résultat, laisserait persister un doute sur la validité des deux hypothèses avancées. Il est en effet bien évident qu'une conclusion fondée sur la composante de deux postulats erronés apparaîtrait juste.

Il est non moins évident que les règles stéréochimiques établies en série purement carbonée sont susceptibles d'être profondément modifiées par la présence du squelette métallocénique.

Parmi ces différentes règles, celles qui concernent les dérivés carbonylés et les alcools sont indiscutablement les plus nombreuses (règles d'induction asymétrique, règle des octants, règles relatives au phénomène d'anisotropie en RMN, règle de HOREAU).

Nous avons pensé qu'une étude systématique de la série des ferrocyclohexénones α ou β-substituées et des alcools qui en dérivent fournirait un ensemble de résultats suffisamment large pour préciser les modifications éventuelles apportées par la présence de l'atome métallique.



1 2 3

Pour aborder cette étude, nous avons utilisé au départ des substrats racémiques. Nous avons ensuite utilisé la possibilité d'accès aux formes énantiomères pour préciser les résultats obtenus en série racémique et aborder l'étude des propriétés chiroptiques. Parmi celles-ci nous devrons faire une large place aux propriétés qui permettent une approche de la configuration absolue (déplacement de FREUDENBERG, règle de BREWSTER, règle des octants, règle de HOREAU). Mais il nous apparaîtra que ces voies d'approche, qui, évidemment reposent toutes sur un support empirique, ne peuvent conduire à une certitude définitive pour ce qui concerne la configuration absolue.

Nous avons donc finalement recherché dans l'analyse cristallographique le repère indiscutable de configuration absolue et nous avons établi les filiations chimiques indispensables pour connaître les configurations relatives et absolues des familles étudiées.

Notre mémoire concernera donc essentiellement la préparation et l'étude des quatre cétones racémiques 1 (et des huit cétones actives) et des huit alcools 2 et 3 (et des seize alcools actifs) qui en dérivent.

La *première partie* est consacrée à la série racémique.

La *seconde partie* concerne la série active.

PREMIÈRE PARTIE

CONFIGURATIONS RELATIVES ET CONFORMATIONS

DE FERROCENOCYCLOHEXENONES α OU β-SUBSTITUEES ET D'ALCOOLS DERIVES RACEMIQUES

GENERALITES*

La validité de nos conclusions nécessitait la synthèse et l'étude du plus grand nombre possible de représentants de la série des ferrocénocyclohexénones α ou β-substituées et des alcools qui en dérivent.

Or, au début de notre travail, les recherches déjà effectuées (TIROUFLET et coll. puis SCHLÖGL et coll.) n'avaient pas permis d'atteindre une gamme suffisamment large.

---

* Représentation.

Pour le ferrocène, nous avons adopté les représentations suivantes :

FcH ; ;

Nomenclature.

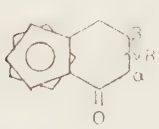
Ferrocènes monosubstitués :

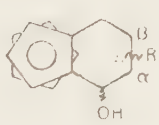
Nous avons considéré les composés $FcCOCH\underset{R,H}{\underbrace{CH}}CO_2H$ et $FcCH_2\underset{R,H}{\underbrace{CH}}\text{-}CH\text{-}CO_2H$

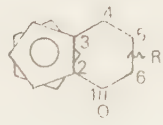
comme dérivés respectifs des acides propionique et butyrique.
Le carbone portant le substituant est repéré par les lettres grecques α, β, γ.
La numérotation des structures des composés isolés au cours de la préparation de ces acides suit les règles habituelles de nomenclature.

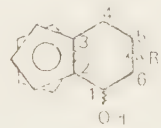
Structures cycliques :

Il s'agit des ferrocénocyclohexénones α-substituées et des ferrocénocyclohexénones β-substituées. Les alcools qui en dérivent sont respectivement α et β alcoylés.

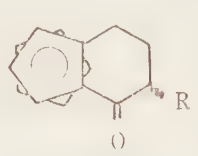


et


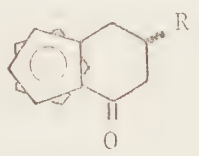
OU


et


Ainsi, si la synthèse du couple d'isomères *endo-exo* correspondant à la structure I avait pu être réalisée par cyclisation des acides γ-ferrocénylbutyriques α-méthylé ou phénylé, la cyclisation des acides β-substitués était apparue stéréospécifique et seule la cétone II (R *endo*) avait été isolée :



I



II

Ces résultats nous ont donc conduit au départ à tenter une approche différente pour obtenir la cétone II (R *exo*).

La voie d'approche nous a été suggérée par la mise en évidence (SLOCUM et coll.) de la racémisation de la ferrocénocyclohexénone optiquement active sous l'action de $AlCl_3$ dans le nitrométhane. En effet, l'épimérisation de la cétone II (R *endo*) doit, dans les mêmes conditions, conduire au diastéréoisomère II (R *exo*) attendu.

Cette hypothèse s'est vérifiée. L'analyse critique des résultats observés nous a obligé à conclure que la cyclisation des acides γ-ferrocénylbutyriques β-substitués n'est pas totalement stéréosélective. Il apparaît donc possible, au départ d'acides γ-ferrocénylbutyriques substitués d'accéder à *toutes* les ferrocénocyclohexénones théoriquement prévisibles.

C'est en tentant l'accès aux alcools dérivés de la cétone II (R *exo*) que nous avons, de nouveau, obtenu un résultat singulier : nous avons en effet isolé un alcool majoritaire OH *exo*. Dans ce cas également les données de la littérature ne permettaient pas d'attendre un tel résultat puisque, dans les exemples connus, l'alcool majoritaire présentait toujours un OH *endo*.

Nous avons donc été conduit, d'une part à comparer les phénomènes d'induction asymétrique observés au cours de la réduction des diverses cétones, et d'autre part, à rechercher une confirmation des configurations *endo* ou *exo* de l'hydroxyle.

En ce qui concerne l'étude de la stéréosélectivité de la réduction des cétones, les différences observées ne peuvent s'expliquer de manière satisfaisante en considérant uniquement les configurations relatives de ces composés. C'est par l'analyse de l'aspect conformationnel que nous tenterons d'expliquer la stéréosélectivité observée.

En ce qui concerne l'attribution d'une structure stéréochimique définie aux alcools, nous montrerons qu'elle peut se faire par l'étude de leurs propriétés physicochimiques. En effet les données chromatographiques, spectroscopiques (IR, RMN) et de spectrométrie de masse permettent de définir sans aucun doute possible la position *endo* ou *exo* de l'hydroxyle. Cependant, la seule donnée configurationnelle des alcools n'est pas suffisante pour expliquer les données spectroscopiques obtenues. Par contre l'hypothèse d'une "rigidité" conformationnelle pour ces alcools nous permettra d'interpréter raisonnablement les séquences de variation systématique observées tant en ce qui concerne les données infrarouges que RMN.

La division de la première partie de notre travail correspond sensiblement aux divers problèmes posés :

- le *premier chapitre* décrit la synthèse et la détermination de la structure d'acides β-ferrocénoylpropioniques substitués.

- le *deuxième chapitre* est consacré exclusivement à la cyclisation des acides γ-ferrocénylbutyriques α ou β-substitués et à l'analyse structurale des ferrocénocyclohexénones obtenues.

- le *troisième chapitre* discute les résultats observés lors de la réduction par les hydrures complexes des cétones isolées et présente l'analyse critique des propriétés physicochimiques des alcools obtenus.

CHAPITRE I

SYNTHESE ET STRUCTURE D'ACIDES β-FERROCENOYLPROPIONIQUES SUBSTITUES

Les acides cétones des types $\underline{1}$ et $\underline{2}$ peuvent être obtenus concurremment au départ d'une réaction de FRIEDEL et CRAFTS sur le ferrocène ou séparément par synthèse univoque.

La première possibilité est une voie d'accès immédiate mais elle conduit théoriquement à un mélange des deux isomères :

$$FcH + \begin{matrix} R\text{-}CH\text{-}C(=O) \\ CH_2\text{-}C(=O) \end{matrix}\!\!>O \xrightarrow{AlCl_3} \underset{\underline{1}}{FcCOCH_2CHRCO_2H} + \underset{\underline{2}}{FcCOCHRCH_2CO_2H}$$

TIROUFLET, GAUTHERON et DABARD[1] ont isolé effectivement les deux acides attendus en opposant l'anhydride méthylsuccinique et l'anhydride phénylsuccinique au ferrocène. Mais ils signalent que la séparation des deux isomères présente de grosses difficultés.

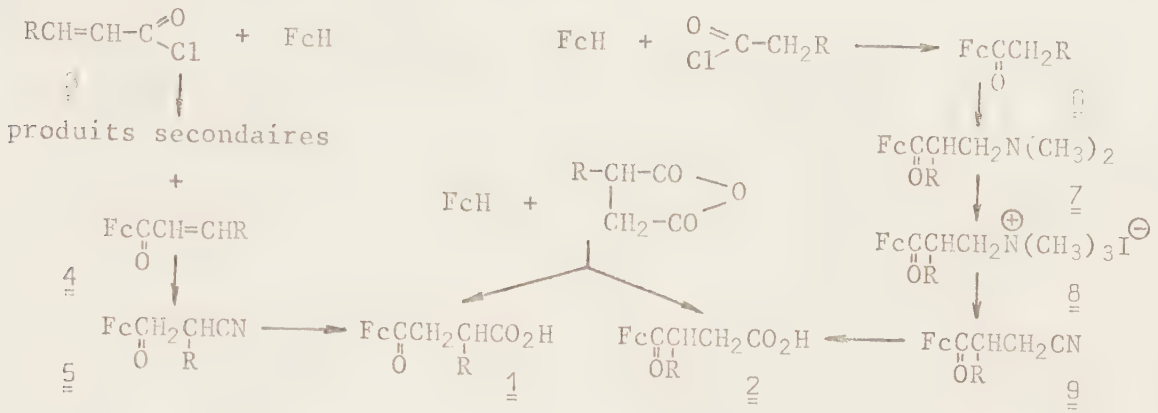
Il semble plus intéressant, pour accéder aux acides cherchés, d'envisager leur synthèse par voie univoque. Cette synthèse présente en outre l'avantage de définir directement la position du substituant sur la chaîne carbonée.

TIROUFLET et coll.[1] ont d'ailleurs déjà proposé plusieurs méthodes pour démontrer par synthèse directe la structure respective des acides cétones.

Nous avons été amené à reprendre ces travaux pour chercher la voie d'accès la mieux adaptée à la préparation des acides β-ferrocénoylpropioniques substitués.

Pour illustrer l'essentiel de nos résultats, nous envisagerons plus en détail l'action de l'anhydride isopropylsuccinique sur le ferrocène qui n'avait pas encore été étudiée.

Les différentes transformations que nous avons réalisées sont schématisées dans le tableau I.



a, R = CH_3 ; b, R = $CH(CH_3)_2$

TABLEAU I

A. ACIDE β-FERROCENOYL α-(METHYL ou ISOPROPYL) PROPIONIQUE 1

La synthèse des acides 1 utilise au départ une réaction de FRIEDEL et CRAFTS entre le ferrocène et le chlorure d'acide 3. Cette réaction devrait normalement conduire à la seule cétone éthylénique 4.

En fait, quand on oppose le chlorure de crotonoyle 3a au ferrocène, il se forme, à côté de la cétone éthylénique attendue 4a, une petite quantité de dérivé chloré 10 qui semble être le seul produit secondaire de la réaction :

$$FcH + H_3C\text{-}CH{=}CHCOCl \xrightarrow{AlCl_3} Fc\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_3 + Fc\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{Cl}{\overset{|}{C}}H\text{-}CH_3$$

3a 4a 10

10 peut être obtenu par ailleurs, avec un rendement pratiquement quantitatif, lorsque l'on fait barbotter un courant de HCl sec dans une solution éthérée de la chalcone. La formation parasite du dérivé chloré s'interprète immédiatement en envisageant la fixation de l'acide libéré au cours de la réaction de FRIEDEL et CRAFTS sur la chalcone. La formation de dérivé chloré a d'ailleurs été également signalée en série benzénique[2].

Le brut réactionnel issu de la préparation du ferrocénoyl-1 méthyl-3 butène-1 4b est un mélange beaucoup plus complexe.

Quand on fait la réaction en introduisant le chlorure d'aluminium solide dans le mélange à condenser, on isole, outre le ferrocène qui n'a pas réagi, quatre produits : 4b, 11, 12 et 13 (tableau II).

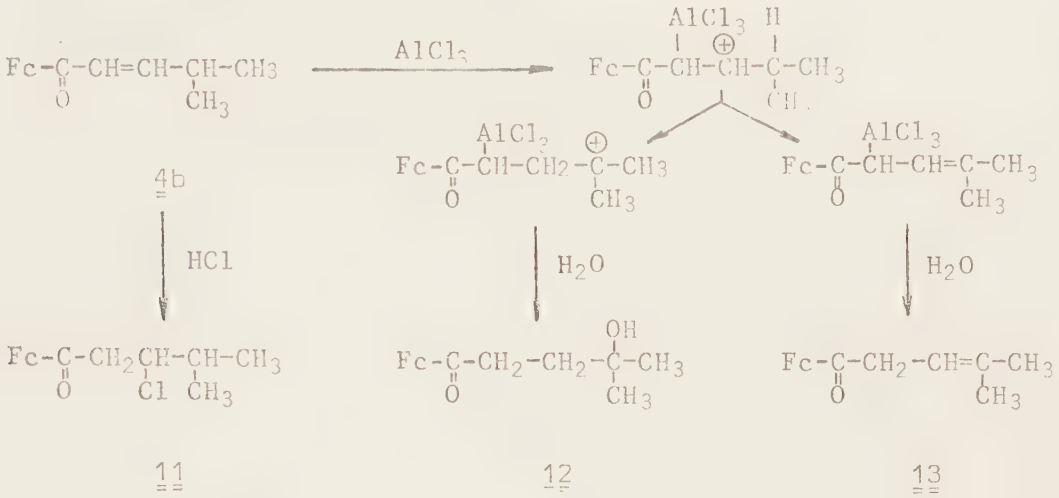


TABLEAU II

La formation des trois derniers composés résulte de l'action de HCl ou de $AlCl_3$ sur la cétone 4b. On sait en effet[3,4] que le réarrangement prototropique d'un alcène tel que 4b en 13 peut être induit aussi bien par les acides protoniques que par les acides de LEWIS.

Nous avons d'ailleurs vérifié que l'agitation pendant quelques minutes de la cétone 4b pure, en solution dans le chlorure de méthylène sec, avec du chlorure d'aluminium solide, conduit, après hydrolyse, à un mélange des composés 12 et 13. De plus, on passe facilement et exclusivement de 4b à 11 par action de l'acide chlorhydrique gazeux.

La réaction de condensation apparaît beaucoup plus sélective si l'on prend soin de faire réagir une solution du complexe de PERRIER sur le ferrocène. Dans ces conditions il n'existe plus de chlorure d'aluminium libre dans le milieu réactionnel et le seul produit secondaire qui se forme est la cétone chlorée 11.

L'action de l'acide cyanhydrique sur les chalcones 4 conduit aux nitriles 5 qui s'hydrolysent en acides 1. La structure des produits isolés au cours des différentes étapes de la préparation des acides β-ferrocénoyl α ou β-méthylpropioniques a déjà été établie par TIROUFLET et coll.[1]. Nous avons utilisé la RMN pour identifier les intermédiaires permettant d'accéder aux acides β-ferrocénoyl α ou β-isopropylpropioniques.

Données RMN (R = $CH(CH_3)_2$)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire confirment sans ambiguïté les structures proposées (tableau III).

On observe dans tous les cas un singulet d'intensité 5 caractéristique des protons H' de l'anneau cyclopentadiénique non substitué.

Les signaux des protons de l'anneau substitué apparaissent dans 4b, 12 et 13 sous forme de deux triplets d'intensité 2 avec une constante de couplage de l'ordre de 2 Hertz. On observe ces mêmes triplets pour les protons d'un cycle monosubstitué par un reste acyle. Ils caractérisent vraisemblablement un système AA'BB' pour lequel les diverses constantes de couplage entre A, A', B et B' sont sensiblement égales. L'identification de ces deux signaux est immédiate si l'on tient compte de travaux précédents[5] qui prennent en considération l'effet d'anisotropie diamagnétique du groupe carbonyle. Les protons situés en ortho du substituant doivent résonner à une valeur de δ plus forte que les protons en méta. La présence dans 11 et 5b d'une asymétrie carbonée accentue la non équivalence observée pour les protons du cycle substitué qui résonnent alors selon trois massifs d'intensité 1, 1 et 2.

Les spectres de RMN présentent en outre certaines caractéristiques spécifiques de la chaîne latérale.

- le produit 11 présente un centre chiral qui différencie les groupes portés par les carbones voisins. Les groupements méthyles sont anisochrones (δ = 1,02 et 1,08 ppm) et les deux protons du méthylène, non équivalents, sont couplés entre eux (J = 16,5 Hz) et avec le proton du carbone voisin (J = 8 et 5 Hz). Le spectre RMN du nitrile 5b présente une morphologie analogue à celle de 11.

- la constante de couplage (J = 16 Hz) des deux protons éthyléniques suggère une configuration trans pour la cétone 4b. On sait par ailleurs que dans un système carbonylé α-insaturé la polarisation du carbonyle diminue la densité électronique sur le sommet situé en β par rapport au CO et entraîne un effet paramagnétique sensible pour le proton considéré. On peut donc raisonnablement attribuer le doublet à 6,4 ppm au proton en α du groupe carbonyle, le proton en β résonne pour une valeur du champ plus faible (δ = 7 ppm).

- le signal des méthyles de 12 se présente sous forme d'un singulet (δ = 1,27 ppm) tandis que celui de 13 semble être un double doublet mal résolu et nettement déblindé (δ = 1,75 ppm).

composés \ protons*	H' **	cycle substitué	chaîne carbonée
$FcCOCH=CH<^{CH_3}_{CH_3}$ 4b	*s* 4,16 (5)	*t* 4,8 (2) *t* 4,5 (2)	*d* 1,7 (1) J = 16 et 6 Hz ; *d* 6,4 (1) J = 16 Hz *m* 2,48 (1) ; *s* 1,13 (6)
$FcCOCH_2CHClCH<^{CH_3}_{CH_3}$ 11	*s* 4,23 (5)	*m* 4,83 (1) *m* 4,73 (1) *m* 4,5 (2)	*d* 1,02 (3) ; *d* 1,08 (3) ; *m* 2,0 (1) *dd* 2,85 (1) J = 16,5 et 8 Hz *dd* 3,28 (1) J = 16,5 et 5 Hz *m* 4,5 (1)
$FcCOCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 12	*s* 4,18 (5)	*t* 4,48 (2) *t* 4,78 (2)	*s* 1,27 (6) *t* 1,88 (2) *t* 2,88 (2) *m* 2,28 (0-?)
$FcCOCH_2CH=C<^{CH_3}_{CH_3}$ 13	*s* 4,18 (5)	*t* 4,48 (2) *t* 4,78 (2)	*d* 1,75 (6) *m* 4,4 (2) *m* 5,45 (1)
$FcCOCH_2CH(CN)CH<^{CH_3}_{CH_3}$ 5b	*s* 4,25 (5)	*m* 4,55 (2) *m* 4,75 (1) *m* 4,83 (1)	*d* 1,12 (6) *m* 2,2 à 1,5 (1) *m* 3,4 à 2,7 (3)
$FcCOCH(iPr)CH_2CO_2H$ 1b	*s* 4,23 (5)	*m* 4,50 (2) *m* 4,80 (2)	*dd* 1,00 (6) *m* 3,4 à 2,9 (3) *m* 2,3 à 1,7 (1)
$FcCOCH_2CH<^{CH_3}_{CH_3}$ 6	*s* 4,19 (5)	*t* 4,47 (2) *t* 4,76 (2)	*d* 0,99 (6) *m* 2,25 (1) *m* 2,6 (2)
$FcCOCH<^{CH(CH_3)_2}_{CH_2N(CH_3)_2}$ 7	*s* 4,27 (5)	*m* 4,45 (2) *m* 4,63 (1) *m* 4,86 (1)	*d* 0,85 (3) *d* 0,97 (3) *s* 2,25 (6) *m* 2,4 à 1,8 (2) *m* 3,2 à 2,7 (2)
$FcCOCH(iPr)CH_2CN$ 9	*s* 4,3 (5)	*m* 4,57 (3) *m* 4,93 (1)	*d* 0,77 (3) *d* 1,02 (3) *m* 3,3 à 1,9 (4)
$FcCOCH(iPr)CH_2CO_2H$ 2b	*s* 4,23 (5)	*m* 4,5 (2) *m* 4,65 (1) *m* 4,9 (1)	*d* 0,77 (3) *d* 1,02 (3) *m* 3,5 à 2 (4)

* multiplicité (*s* : singulet ; *d* : doublet ; *t* : triplet ; *m* : multiplet), δ exprimé en ppm, intensité ; solvant : $CDCl_3$.

** H' : protons du cycle non substitué.

TABLEAU III

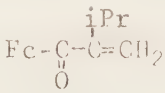
Données RMN

B. ACIDE β-FERROCENOYL β-(METHYL ou ISOPROPYL) PROPIONIQUE 2

Ces acides ont été préparés en utilisant la voie décrite par TIROUFLET et coll.[1].

On utilise au départ une réaction de MANNICH sur la cétone 6 (tableau I). L'amine obtenue est quaternisée en iodure d'ammonium substitué 8.

Le sel 8a traité par KCN donne, avec un rendement de 70 %, le nitrile 9a. Par contre, le passage au nitrile 9b, à partir de 8b, se fait avec un rendement très médiocre et s'accompagne d'une réaction de désamination conduisant à la cétone éthylénique



($\nu_{C=O}$ 1645 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ 1623 cm^{-1} (CCl_4)).

Ce dernier composé est transformé en nitrile 9b par action successive de l'acide chlorhydrique gazeux puis de l'acide cyanhydrique.

L'hydrolyse basique de 9 donne finalement l'acide cétone 2.

Les principales caractéristiques RMN des composés précédents sont reportées au tableau III. La morphologie générale des spectres amène des remarques analogues à celles que nous avons indiquées précédemment.

Remarque. La réduction selon CLEMMENSEN des acides 2 conduit aux acides γ-ferrocénylbutyriques β-substitués susceptibles de cyclisation intramoléculaire (cf. chapitre suivant). Nous avons préparé ces derniers composés par allongement de la chaîne carbonée des acides ferrocénylpropioniques convenables en utilisant la méthode de ARNDT-EISTERT[6].

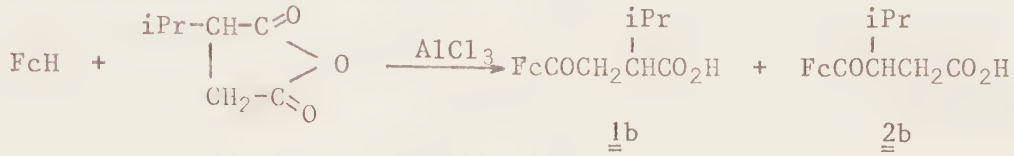
14 : R= $CH(CH_3)_2$ 15 16 17

L'acide 14 transformé en chlorure d'acide 15 conduit, par action du diazométhane, à la diazocétone 16. Un réarrangement de WOLFF[7] dans le mélange collidine-alcool benzylique[8] à 200°, fournit l'ester benzylique 17. On accède à l'acide correspondant par saponification.

Cette voie d'accès, qui présente de grosses difficultés expérimentales dans la séparation des mélanges obtenus dans les premières phases réactionnelles, n'est guère utilisable pour préparer des quantités importantes des acides recherchés.

C. CONDENSATION DES ANHYDRIDES SUCCINIQUES MONOSUBSTITUES SUR LE FERROCENE

La préparation de l'acide β-ferrocénoyl β-isopropylpropionique 2b décrite précédemment nécessite cinq réactions successives et le rendement final rapporté au ferrocène de départ est inférieur à 10 %. L'accès à cet acide est beaucoup plus facile par condensation selon FRIEDEL et CRAFTS de l'anhydride isopropylsuccinique sur le ferrocène :



Cette condensation conduit en effet à un mélange des deux acides cétones 1b et 2b, séparables à l'état d'ester méthylique par chromatographie sur colonne d'acide silicique. La réaction est très nettement orientée vers la production de l'isomère 2b : 75 % du mélange d'acides (30 % par rapport au ferrocène mis en réaction).

L'obtention préférentielle de 2b dans la condensation apparaît paradoxale. Il semble en effet que 2b est stériquement plus encombré que son isomère 1b. Les résultats connus à ce jour dans la condensation des anhydrides succiniques dissymétriquement substitués sur divers composés aromatiques donnent tous un excédent de l'isomère 1.

Aromatique	Anhydride méthylsuccin.	Anhydride phénylsucc.	Anhydride isopropylsucc.	Anhydride tertiobutylsucc.
Ferrocène	60 % [1]	70 % [1]	25 %	20 % [10]
Benzène	85 %* [13a]	50 % [13b]	88 %** [11]	
Cymantrène	55 % [9]	60 % [9]		

* ce résultat ne peut être pris en considération car il est vraisemblablement faussé par les différences de solubilité dans l'eau, ou les solvants usuels, des isomères α ou β-substitués[1,9].

** la détermination des pourcentages a été faite après estérification du mélange d'acides cétones et complexation par le chrome hexacarbonyle en admettant que ces diverses transformations se sont effectuées avec le même rendement sur les deux isomères[11].

TABLEAU IV

% d'isomère 1 $ArCOCH_2\overset{R}{C}HCO_2H$

Les travaux de DABARD et LE PLOUZENNEC[9] sur le cymantrène et ceux de TIROUFLET et coll.[1] sur le ferrocène concordent à ce point de vue. Les anhydrides succiniques utilisés par ces auteurs sont mono ou gem-disubstitués par des restes méthyles ou phényles et l'analyse des résultats obtenus amène les remarques suivantes :

- l'orientation de la réaction dépend de l'influence électronique du ou des substituants de l'anhydride : on constate une prédominance de l'acide cétone $\underline{1}$ d'autant plus nette que l'effet donneur des substituants est important.

- elle dépend également de l'encombrement du substituant : les substituants encombrants orientent la réaction vers la production du dérivé $\underline{1}$.

- le mécanisme généralement admis[9] fait intervenir deux entités électrophiles dépendant des possibilités d'ouverture du cycle anhydride.

Si on compare la proportion des acides formés dans la condensation des divers anhydrides sur le ferrocène, on constate une inversion très marquée quand on passe des anhydrides méthyl et phénylsucciniques aux anhydrides isopropyl et tertiobutylsucciniques[10] bien que les conditions opératoires soient semblables.

On ne peut plus alors expliquer la formation prépondérante de l'acide $\underline{2}$ stériquement le plus encombré en discutant seulement les possibilités d'ouverture de l'anhydride.

La différence de comportement de l'anhydride isopropylsuccinique vis à vis du benzène (88 % d'acide $\underline{1}$)[11] et du ferrocène (25 % de $\underline{1}$) rend encore plus complexe l'interprétation des résultats expérimentaux.

On peut cependant remarquer que les effets électroniques dans les systèmes métallocéniques ne sont pas systématiquement parallèles à ceux des hydrocarbures aromatiques. La contribution exacte de l'atome de métal à la distribution globale de la densité électronique dans les métallocènes n'a pu jusqu'à présent être déterminée avec certitude[12].

RICHARDS[14], ROSENBLUM et coll.[15] admettent que la réaction de substitution électrophile peut procéder par l'intermédiaire d'une attaque initiale de l'électrophile sur l'atome de métal du ferrocène (attaque *endo*).

Pour MANGRAVITE et TRAYLOR[16] l'attaque préférentielle *endo* ou *exo* dépendra du pouvoir électrophile de l'espèce qui attaque.

La formation des acides cétones peut alors, pour chacune des entités électrophiles formées, procéder soit par attaque *endo* soit par attaque *exo*.

On peut donc concevoir que la multiplicité des chemins réactionnels possibles pour la condensation sur le ferrocène entraîne des inversions de la sélectivité soit lorsqu'on fait varier le substituant de l'anhydride pour un métallocène donné, soit lorsqu'on fait varier le composé aromatique pour un anhydride donné.

PARTIE EXPERIMENTALE

CONDITIONS EXPERIMENTALES

- Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Jeol (60 MHz) dans le deutériochloroforme (référence interne : tétraméthylsilane).
- Les données IR sont relatives à des suspensions dans KBr. L'appareil utilisé est un appareil Beckman type IR 7.
- Toutes les réactions de condensation ont été effectuées dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant et d'un agitateur mécanique. En règle générale, elles ont été conduites sous atmosphère inerte. Les extraits organiques obtenus ont toujours été séchés sur sulfate de magnésium. La silice utilisée dans les chromatographies est de fabrication Mallinckrodt, granulométrie 100 Mesh, et le kieselgel G de fabrication Merck. Tous les éluants chromatographiques sont anhydres.

ACIDE β-FERROCENOYL α-METHYLPROPIONIQUE (FERROCENOYL-3 METHYL-2 PROPIONIQUE) 1a

La synthèse univoque de cet acide a été réalisée en utilisant la suite de réactions préconisées par TIROUFLET et coll.[1] à l'exception de la première étape.

Ferrocénoyl-1 propène-1 4a

Le chlorure de crotonoyle a été préparé selon FUSON et coll.[17]. La réaction est effectuée dans un ballon refroidi dans un bain eau-glace. A 35 g (0,188 M) de ferrocène dissous dans 300 cm^3 de chlorure de méthylène sec, on ajoute lentement par l'ampoule à brome une solution méthylénique de 18 g (0,170 M) de chlorure de

crotonoyle et 23 g (0,172 M) de chlorure d'aluminium. La solution devient rapidement violette et l'agitation est maintenue pendant 2 h. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé par la glace et l'acide chlorhydrique, la phase méthylénique est lavée à l'eau, séchée et évaporée. On récupère une huile rouge qui est chromatographiée sur colonne de kieselgel en utilisant l'éluant benzène-éther 3/2.

On élue tout d'abord le ferrocène qui n'a pas réagi puis un produit rouge (2,5 g) qui a été identifié au *ferrocénoyl-1 chloro-2 propane* 10 : cristaux orangé rouge. F = 88° (hexane).

Analyse $C_{14}H_{15}OClFe$:

Calc. % :	C 57,86	H 5,20	Fe 19,22	Cl 12,21
Tr. % :	58,12	5,27	19,07	11,93

La dernière fraction donne, par évaporation, 26 g (Rdt = 60 %) de la cétone attendue, cristaux rouge foncé, F = 110°, déjà obtenue par une autre méthode[1].

ACIDE β-FERROCENOYL α-ISOPROPYLPROPIONIQUE (FERROCENOYL-3 ISOPROPYL-2 PROPIONIQUE) 1b

Ferrocénoyl-1 méthyl-3 butène-1 4b.

Cette cétone a été isolée par réaction de FRIEDEL et CRAFTS entre le ferrocène et le chlorure de l'acide méthyl-4 pentène-2 oïque obtenu par une voie déjà décrite pour les composés analogues[18].

Acide méthyl-4 pentène-2 oïque. Dans un ballon de un litre équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on introduit une mole (104 g) d'acide malonique, une mole d'aldéhyde isobutyrique (72 g), 200 ml de pyridine distillée et 8 ml de pipéridine. On agite, chauffe au bain d'eau jusqu'à dissolution complète et l'on maintient le chauffage (80-85° intérieur) pendant une heure. On porte alors au reflux pendant trois heures. Après refroidissement, on verse dans un litre d'eau froide et on acidifie lentement par HCl dilué. On extrait à l'éther et les phases éthérées sont lavées abondamment à l'eau acidulée puis par une solution de potasse à 10 %. Les phases alcalines sont acidifiées puis on extrait à l'éther, lave l'éther, sèche et concentre. L'acide (70 g) distille entre 133 et 136° sous 50 mm de mercure (litt. Eb_{50} 133°)[19].

Chlorure de méthyl-4 pentène-2 oyle 3b. Il a été préparé selon le mode opératoire indiqué par LINSTEAD[20]. Eb_{20} 64-66°.

Réaction de FRIEDEL et CRAFTS *(méthode A)*. Dans un ballon à trois tubulures on met 0,15 mole (28 g) de ferrocène et 0,15 mole (19,8 g) du chlorure précédent dissous dans 250 cm^3 de chlorure de méthylène anhydre. On introduit ensuite, en agitant, 0,15 mole (20,02 g) de chlorure d'aluminium pulvérisé, par fractions, en refroidissant. L'agitation est maintenue, à température ambiante, pendant 2 h après introduction de la totalité du chlorure d'aluminium puis on hydrolyse en versant sur de la glace pilée. La phase organique est lavée au carbonate de sodium puis à l'eau, séchée et évaporée.

Une chromatographie sur couche mince (éluant : pentane-benzène-éther 8/4/1,5) révèle l'existence de cinq produits qui peuvent être séparés après plusieurs chromatographies sur colonne de kieselgel G en utilisant l'éluant précédent. On élue successivement :

- le *ferrocène* qui n'a pas réagi.

- le *chloro-2 ferrocénoyl-1 méthyl-3 butane* 11. Cristaux orangés (1,5 g) recristallisés dans l'hexane. F = 90°.

Analyse $C_{16}H_{19}OClFe$

Calc. % :	C 60,31	H 6,01	Fe 17,53	Cl 11,13
Tr. % :	60,30	5,91	17,37	11,31

- le *ferrocénoyl-1 méthyl-3 butène-2* 13. Cristaux rouge orangé (0,850 g). F = 72° (hexane).

Analyse $C_{16}H_{18}OFe$

Calc. % :	C 68,10	H 6,43	Fe 19,80
Tr. % :	67,87	6,49	19,90

- le *ferrocénoyl-1 méthyl-3 butène-1* 4b. Cristaux rouge orangé (12 g). F = 83° (hexane).

Analyse $C_{16}H_{18}OFe$

Calc. % :	C 68,10	H 6,43	Fe 19,80
Tr. % :	68,31	6,69	19,65

- le *ferrocénoyl-1 hydroxy-3 méthyl-3 butane* 12. Cristaux orangé brun (0,520 g). F = 106-108° (hexane).

Analyse $C_{16}H_{20}O_2Fe$

Calc. % :	C 64,02	H 6,71	Fe 18,61
Tr. % :	64,21	6,53	18,48

(méthode B). On introduit goutte à goutte le mélange chlorure d'acide-chlorure d'aluminium dissous dans le chlorure de méthylène (complexe de PERRIER) à la solution de ferrocène refroidie par un bain glacé. Après 2 heures d'agitation, le traitement est identique à celui précédemment décrit.

Au départ des quantités indiquées, on récupère 32 g de cétone 4b et une faible quantité (environ 2 g) de cétone chlorée 11.

Cyano-2 ferrocénoyl-1 méthyl-3 butane 5b.

A un mélange porté à 40° de 16 g de cétone 4b, 300 cm^3 d'éthanol et 4 cm^3 d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte, une solution de 7,4 g de KCN dans l'eau. On maintient l'agitation pendant 3 h à l'ébullition du solvant, puis on verse la solution dans l'eau. On extrait à l'éther, lave abondamment à l'eau, sèche et évapore. On obtient 12 g de dérivé cyané 5b. Cristaux orangés. F = 116° (éthanol).

Analyse $C_{17}H_{19}ONFe$

Calc. % :	C 66,03	H 6,19	Fe 18,06	N 4,53
Tr. % :	66,19	6,06	18,58	4,48

Acide ferrocénoyl-3 isopropyl-2 propionique 1b.

L'hydrolyse du nitrile 5b n'a pu être réalisée avec un rendement acceptable qu'en utilisant les conditions suivantes :

On porte à l'ébullition pendant 10 heures une solution de 8 g de nitrile 5b dans 250 cm^3 d'éthanol et 16 g de potasse dissoute dans 20 cm^3 d'eau. On verse dans l'eau et extrait le nitrile qui n'a pas réagi à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée puis extraite à l'éther, l'éther est lavé à l'eau, séché et évaporé. Le résidu est recristallisé dans un mélange éthanol-eau. On récupère 6,5 g d'acide recristallisé. F = 118-120°.

Analyse $C_{17}H_{20}O_3Fe$

Calc. % :	C 62,21	H 6,14	Fe 17,02
Tr. % :	62,23	5,96	16,92

ACIDE β-FERROCENOYL β-METHYLPROPIONIQUE (FERROCENOYL-3 METHYL-3 PROPIONIQUE) 2a

Cette synthèse a été effectuée selon le mode opératoire indiqué par TIROUFLET et coll.[1].

ACIDE β-FERROCENOYL β-ISOPROPYLPROPIONIQUE (FERROCENOYL-3 ISOPROPYL-3 PROPIONIQUE) 2b

Ferrocénoyl-1 méthyl-2 propane 6b.

Une réaction de FRIEDEL et CRAFTS, effectuée en utilisant le mode opératoire signalé dans la préparation de 4a, au départ de 0,1 mole de ferrocène,

de chlorure d'aluminium et de chlorure de méthyl-3 butyroyle dans le chlorure de méthylène donne, après recristallisation dans l'hexane, 20 g de cétone 6b. F = 60°.

Analyse $C_{15}H_{18}OFe$

Calc. % :	C 66,68	H 6,71	Fe 20,69	
Tr. % :	66,60	6,63	20,76	

Diméthylamino-1 ferrocénoyl-2 méthyl-3 butane 7b.

A 12 g de bis (NN' diméthylamino) méthane dans 60 cm^3 d'acide acétique, on ajoute lentement 10 g d'acide phosphorique (d = 1,71) et 15 g de cétone 6b. L'agitation est maintenue pendant 12 h à 85°C.

La solution refroidie (< 10°C) est neutralisée par la soude. On extrait à l'éther l'amine libérée et la cétone n'ayant pas réagi. La phase éthérée est traitée par une solution chlorhydrique et l'amine entraînée est à nouveau précipitée par la soude et extraite à l'éther.

Après séchage et évaporation on obtient 9 g d'amine 7b. F = 86° (hexane).

Analyse $C_{18}H_{25}ONFe$

Calc. % :	C 66,06	H 7,70	Fe 17,07	N 4,28	
Tr. % :	65,74	7,37	16,88	4,28	

Le sel d'amine 8b est obtenu par traitement à chaud de l'amine 7b en solution méthanolique, par l'iodure de méthyle. Le rendement est quantitatif.

Cyano-1 ferrocénoyl-2 méthyl-3 butane 9b.

On porte à l'ébullition pendant trois heures une solution de 6 g du sel 8b et 4,4 g de cyanure de potassium dans 100 cm^3 d'eau. Une huile rouge surnage la phase aqueuse. On extrait à l'éther, lave, sèche et évapore la phase éthérée. Une chromatographie sur colonne de kieselgel G en utilisant l'éluant pentane-benzène-éther 4/4/1,5, permet d'isoler, dans la fraction de tête le *ferrocénoyl-1 isopropyl-1 éthylène* (0,250 g), huile rouge, et dans la fraction de queue (1,2 g) du nitrile attendu 9b. F = 108° (hexane).

Analyse $C_{17}H_{19}ONFe$

Calc. % :	C 66,03	H 6,19	Fe 18,06	N 4,53	
Tr. % :	65,99	6,02	17,95	4,33	

Acide ferrocénoyl-3 isopropyl-3 propionique 2b.

Une solution de 3,09 g (0,01 M) de nitrile 9b dans 100 cm^3 d'alcool éthylique est versée dans une solution de 5,6 g (0,1 M) de potasse dans l'eau.

Le mélange est chauffé à l'ébullition pendant 3 h puis versé dans 250 cm^3 d'eau glacée. On extrait à l'éther et la phase aqueuse est acidifiée. Après extraction de l'acide libéré à l'éther, séchage et évaporation, on récupère 2 g de solide orangé. F = 178° (éthanol-eau).

Analyse $C_{17}H_{20}O_3Fe$

Calc. % :	C 62,21	H 6,14	Fe 17,02
Tr. % :	62,19	6,18	17,19

ACIDE γ-FERROCENYL β-ISOPROPYL BUTYRIQUE (FERROCENYL-4 ISOPROPYL-3 BUTYRIQUE) :

Synthèse selon ARNDT-EISTERT

Cette synthèse a été effectuée selon un mode opératoire adapté de celui de ROSENBLUM[21].

A -60°, on ajoute 4 g d'acide ferrocényl-3 isopropyl-2 propionique $\underline{\underline{14}}$ à 35 cm^3 de trichlorure de phosphore fraîchement distillé et on agite jusqu'à retour à la température ambiante.

Le réactif en excès est éliminé par évaporation sous vide à la température ordinaire. Le chlorure obtenu réagit vers 0° sur une solution éthérée de diazométhane préparée au départ de 30 g de nitrosométhylurée. On agite pendant 8 h puis on évapore à sec.

La diazocétone formée est ajoutée à 20 cm^3 de collidine et 20 cm^3 d'alcool benzylique. On porte au bain d'huile à 160-180° jusqu'à cessation du dégagement d'azote. On chasse le solvant et l'on chromatographie le résidu sur colonne d'alumine éluée au benzène. La fraction de tête (0,8 g) est portée à l'ébullition pendant 2 h dans une solution de potasse (20 cm^3) à 60 %. On verse dans l'eau, acidifie, extrait à l'éther, sèche et évapore. L'acide (0,4 g) est recristallisé dans l'éthanol. F = 145°.

Analyse $C_{17}H_{22}O_2Fe$

Calc. % :	C 64,98	H 7,06	Fe 17,78
Tr. % :	64,64	7,19	18,15

SYNTHESE DES ACIDES $\underline{1}$b ET $\underline{2}$b SELON FRIEDEL ET CRAFTS

L'acide isopropylsuccinique a été préparé selon le mode opératoire indiqué par H. LE MOAL et coll.[22,23].

L'anhydride correspondant est préparé par chauffage à l'ébullition pendant 2 h d'une solution de 35 g d'acide dans 300 cm^3 de chlorure d'acétyle fraîchement distillé. Eb_{12} = 128°.

Une réaction de FRIEDEL et CRAFTS effectuée selon la technique A décrite ci-dessus au départ de 0,1 mole de ferrocène, 0,1 mole d'anhydride et 0,1 mole d'$AlCl_3$ donne 19 g de mélange d'acides. Rendement 60 %.

L'estérification du mélange d'acides par une solution éthérée de diazométhane donne une huile rouge qui est aussitôt chromatographiée sur une colonne de gel de silice (éluant : pentane-éther 5/1). Les deux esters se séparent très nettement et l'on récupère le *ferrocénoyl-3 isopropyl-3 propionate de méthyle*, solide orange (8,9 g), F = 77° (hexane), dans les fractions de tête. Cet ester donne, par saponification, l'acide correspondant 2b. F = 178° (éthanol-eau).

Les fractions de queue libèrent, après évaporation, le *ferrocénoyl-3 isopropyl-2 propionate de méthyle*, huile rouge orangé (3,2 g) qui est saponifié en l'acide 1b. F 118°-120° (éthanol-eau).

(1) *a)* J. TIROUFLET, B. GAUTHERON et R. DABARD, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 96 ; *b)* B. GAUTHERON, *Thèse*, Dijon, 1965.

(2) G.A. OLAH, *Friedel et Crafts and related reactions*, Interscience Publishers, New-York, 1964, vol. 3, p. 25.

(3) S. PATAI, *The Chemistry of alkenes*, Interscience Publishers, London, 1964, p. 416.

(4) J. MARCH, *Advanced organic chemistry : reactions, mechanisms and structure*, Mc Graw Hill, New-York, 1968, p. 453.

(5) M.D. RAUSCH et A. SIEGEL, *J. organometal. Chem.*, 1969, 17, 117.

(6) *a)* F. ARNDT, B. EISTERT et W. PARTALE, *Chem. Ber.*, 1927, 69, 1364 ; *b)* W.E. BACHMANN et W.S. STRUVE, *Organic Reactions*, John Wiley and Sons, New-York, 1942, vol. 1, p. 38.

(7) L. WOLFF, *Ann. Chem.*, 1912, 394, 23.

(8) A. L. WILDS et A.L. MEADER, *J. org. Chem.*, 1948, 13, 763.

(9) R. DABARD et M. LE PLOUZENNEC, *Bull. Soc. chim.*, 1972, p. 3594.

(10) J.P. LETOURNEUX, R. BROUSSIER et B. GAUTHERON, *résultats non publiés.*

(11) A. CARD, *Thèse*, Dijon, 1973.

(12) D.W. SLOCUM et C.R. ERNST *a) Organometal. Chem. Reviews*, 1970, 6, 337 ; *b) Advanced in Organometallic Chemistry*, Academic Press, New-York London, 1972, vol. 10, p. 79.

(13) *a)* F. MAYER et G. STAMM, *Chem. Ber.*, 1923, 56, 1424 ; *b)* A. ALI, R.D. DESAI, R.F. HUNTER et S.M. MUHAMMAD, *J. chem. Soc.*, 1935, p. 1013.

(14) J.H. RICHARDS, *Abstr. 135th Nat. Meeting, Amer. Chem. Soc.*, Avril 1959, p. 860.

(15) M. ROSENBLUM, J.O. SANTER et W.G. HOWELLS, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, 85, 1450.

(16) J.A. MANGRAVITE et T. TRAYLOR, *Tetrahedron Letters*, 1967, p. 4461.

(17) R.C. FUSON, R.E. CHRIST et G.M. WHITMANN, *J. amer. chem. Soc.*, 1936, 58, 2450.

(18) *Organic Syntheses*, John Wiley and Sons, New-York, 1951, vol. 31, p. 35.

(19) R.P. LINSTEAD, E.G. BOBLE et E.J. BOORMAN, *J. chem. Soc.*, 1933, p. 557.

(20) R.P. LINSTEAD, *J. chem. Soc.*, 1929, p. 2505.

(21) M. ROSENBLUM et F.W. ABBATE, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, 88, 4178.

(22) H. LE MOAL, A. FOUCAUD, R. CARRIE, J. HAMELIN et C. SEVELLEC, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 579.

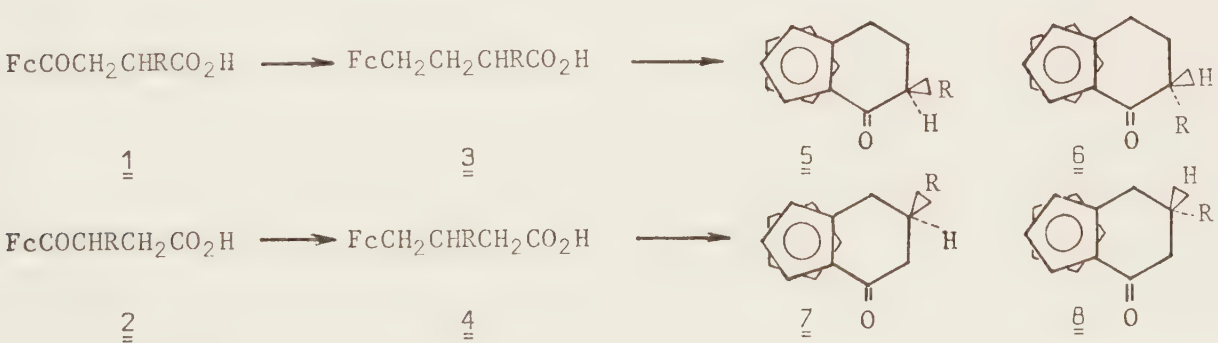
(23) A.S. SMITH et J.P. HORWITZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, 71, 3418.

CHAPITRE II

CYCLISATION DES ACIDES γ-FERROCENYL α OU β-SUBSTITUES
STEREOCHIMIE DES FERROCENOCYCLOHEXENONES α OU β-SUBSTITUEES

A. PREPARATION DE FERROCENOCYCLOHEXENONES α ou β-SUBSTITUEES

L'accès aux dérivés cycliques ne peut se faire directement à partir des acides cétones isomères dont nous venons de décrire la préparation. En effet, comme il est de règle en série benzénique, la présence d'une fonction cétone en α du cycle entraîne une désactivation totale et interdit la cyclisation au stade acide cétone. Par contre, après réduction préalable du groupement cétonique selon CLEMMENSEN, on obtient les acides γ-ferrocénylbutyriques 3 et 4 susceptibles de cyclisation par l'anhydride trifluoroacétique[1,2] :



1 3 5 6

2 4 7 8

Dans ce cas la cyclisation est exclusivement homoannulaire et on accède théoriquement à deux cétones isomères : l'isomère *exo* 5 ou 7 et l'isomère *endo* 6 ou 8.

°°°

L'étude de la cyclisation des acides γ-ferrocényl α ou β-(méthyl ou phényl)butyriques a été entreprise par TIROUFLET, DABARD et GAUTHERON[1]. SCHLÖGL et FALK[2] ont poursuivi ces premiers travaux en étudiant la cyclisation des acides γ-ferrocényl α ou β-phénylbutyriques optiquement actifs.

Ces auteurs ont pu mettre en évidence la formation de deux cétones dans la cyclisation des acides du type 3 alors que les acides β-substitués 4 ne semblaient conduire qu'à la seule cétone 8 "chromatographiquement pure".

Pour accéder à la cétone isomère 7 nous avons utilisé la possibilité d'épimérisation des composés du type 8 sous l'action du chlorure d'aluminium dans le nitrométhane[3].

Or, si l'on soumet à l'agent d'épimérisation le brut de cyclisation des acides 4 et tente une séparation des produits sur CCM par les agents d'élution déjà utilisés[1], on ne décèle toujours qu'une seule tache. Nous en avons conclu que les éluants utilisés n'étaient pas adaptés à la séparation des deux cétones et que le produit isolé primitivement lors de la cyclisation était sans doute lui-même un mélange.

Une recherche systématique nous a permis de retenir le mélange benzène-acétate d'éthyle (100/5) comme éluant apte à séparer les cétones 7 et 8.

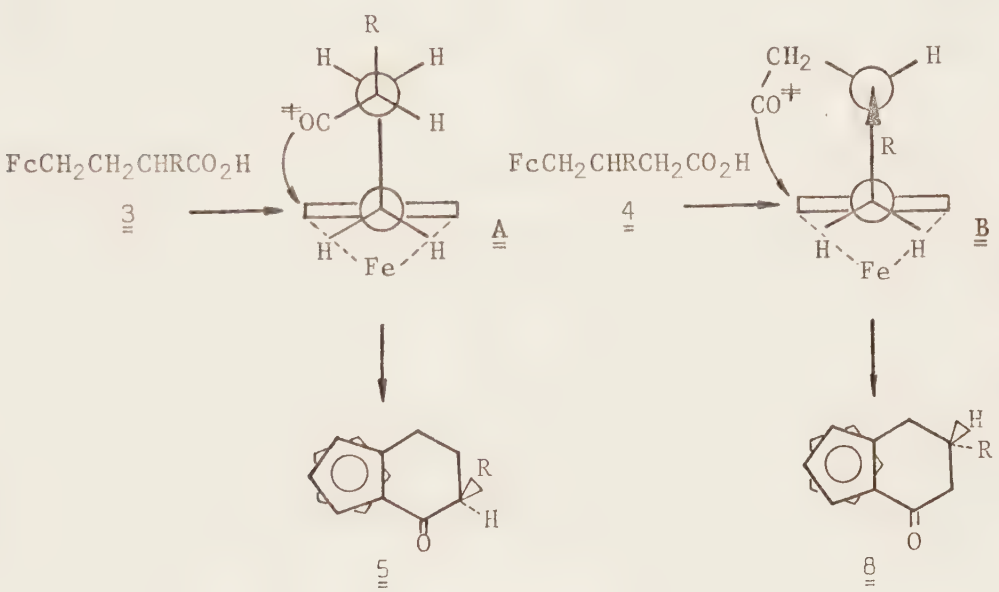
En utilisant cet éluant et en effectuant plusieurs chromatographies successives sur colonne de kieselgel G, on isole, à partir du brut de cyclisation des acides 4, respectivement 65 % de cétone 8 et 35 % de cétone 7 pour R = CH_3, 95 % de cétone 8 et 5 % de cétone 7 pour R = C_6H_5.

°°°

La cyclisation des acides 3 et 4 substitués par un reste isopropyle donne également, dans chaque cas, un mélange de cétones homopontées. L'acide 4 ne conduit, par cyclisation, qu'à 10 % environ de cétone 7. Nous avons isolé des quantités convenables de ce composé par épimérisation de la cétone 8 dans les conditions déjà signalées[3]. La séparation des deux cétones β-substituées 7 et 8 est, ici aussi, très laborieuse. Elle ne peut être réalisée qu'après des chromatographies systématiques du brut réactionnel sur colonne de kieselgel G.

B. ASPECTS STEREOCHIMIQUES DE LA REACTION

SCHLÖGL[2] puis TIROUFLET[4,1a] et leurs collaborateurs avaient proposé une interprétation à la stéréosélectivité de la réaction de cyclisation : ils admettent que la cyclisation conduit d'abord dans les deux cas exclusivement à un seul produit, mais la cétone "cinétique" dérivée de 3 est transformée ultérieurement et partiellement en mélange thermodynamique par l'intermédiaire de la forme énolique. La nature de la cétone "cinétique" est imposée par la stéréochimie de l'état de transition privilégié. La conformation privilégiée est telle que pour des raisons d'encombrement, les deux plus gros restes (Fc et R) se trouvent le plus éloigné possible l'un de l'autre :



La cyclisation de 3 conduit donc à 5 par l'intermédiaire A. L'acide 4 conduit de même à 8 par l'intermédiaire B. On voit immédiatement que l'équilibration éventuelle du mélange cinétique par énolisation ne peut entraîner une modification du pourcentage des deux diastéréoisomères que dans le cas des cétones α-substituées telles que 5. On devrait donc obtenir une cétone unique 8 dans la cyclisation de 4.

Les résultats obtenus (tableau V) ne confirment pas ce point de vue. Cependant la stéréosélectivité de la réaction est très marquée. On peut donc en

conclure que l'état de transition B est bien l'état privilégié mais il n'est pas exclusif.

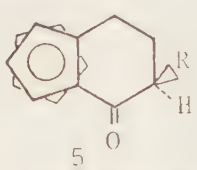
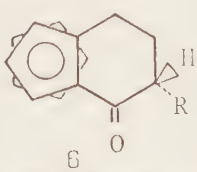
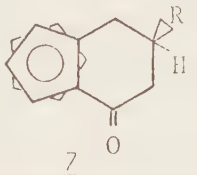
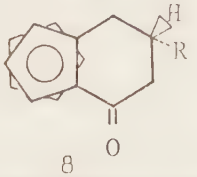
R	$FcCH_2CH_2CHRCO_2H$ 3		$FcCH_2CHRCH_2CO_2H$ 4	
	 5	 6	 7	 8
CH_3	82 [1]	18 [1]	35	65
C_6H_5			5	95
iPr	70	30	10	90

TABLEAU V

% dans la cyclisation par l'anhydride trifluoroacétique au reflux de CH_2Cl_2

En ce qui concerne l'accès aux cétones α-substituées telles que 5 et 6, l'éventualité d'une équilibration ultérieure de la cétone unique 5, formée dans la cyclisation, peut se justifier par plusieurs constatations expérimentales.

L'une quelconque des cétones 5 et 6 se transforme partiellement en son épimère sous l'action du méthylate de sodium ou de l'acide polyphosphorique.

De plus, nous avons observé, par des contrôles en chromatographie couche mince, qu'en présence d'anhydride trifluoroacétique, c'est-à-dire dans les conditions de la cyclisation, la cétone *exo* 5 se transforme partiellement en cétone *endo* 6. Cette transformation est d'ailleurs facilitée par l'addition au milieu réactionnel d'une goutte d'acide trifluoroacétique.

Par contre, si l'on effectue un essai d'équilibration en limitant sa durée à celle utilisée lors de la réaction de cyclisation, nous n'avons pu mettre en évidence la réversibilité du phénomène au départ de la cétone *endo* 6.

Si le contact entre les réactifs est maintenu plusieurs jours on constate une transformation quasi totale de la cétone *exo* 5 en cétone *endo* 6.

Dans les mêmes conditions, la cétone *endo* 6 donne de très faibles quantités de la cétone 5 (< 5 %).

Cependant on ne peut affirmer que la présence de la cétone *endo* 6 dans le brut de cyclisation est due exclusivement à une énolisation de 5. L'intermédiaire A doit donc être considéré comme un état de transition privilégié mais il n'est pas non plus exclusif.

La cétone *endo* 6 isolée peut donc être formée soit directement dans la cyclisation soit par une équilibration ultérieure de 5. Il est d'ailleurs vraisemblable que ces deux phénomènes se produisent simultanément. Nous reviendrons dans la deuxième partie de notre travail sur l'étude de la cyclisation des acides γ-ferrocénylbutyriques. L'examen de l'activité optique des cétones obtenues au départ de l'un des énantiomères des acides réduits nous permettra de préciser la stéréochimie dynamique de la réaction.

C. STRUCTURE DES CETONES

On ne peut attribuer une stéréochimie aux diverses cétones en invoquant uniquement l'argument des complexes intermédiaires privilégiés. La stéréochimie des cétones 5, 6, 7 et 8 pour R = $CH(CH_3)_2$ a été déterminée par voie chimique selon le schéma déjà utilisé[2,4] pour les cétones dans lesquelles R = CH_3 et C_6H_5.

Les transformations réalisées sont représentées dans le tableau VI :

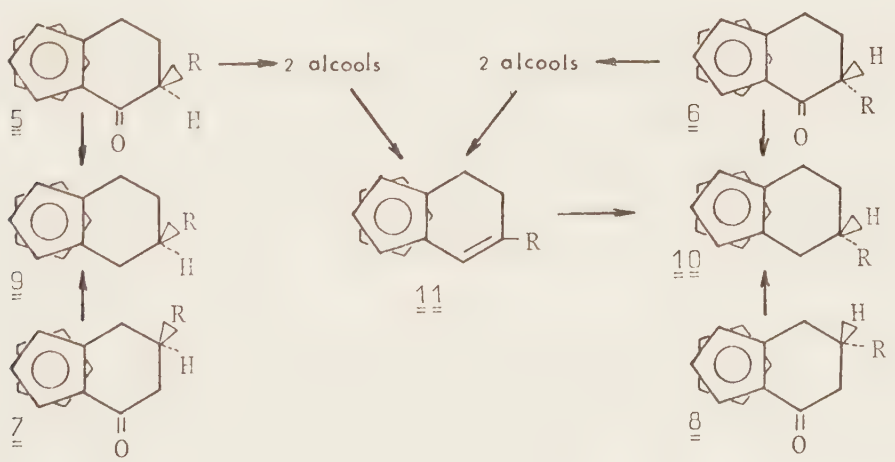


TABLEAU VI

La réduction des cétones 5 et 7 par le couple $LiAlH_4/AlCl_3$ conduit au même carbure 9.

Dans les mêmes conditions la réduction de 6 et 8 donne le carbure 10 isomère de 9. Ce carbure s'identifie à l'unique carbure obtenu par hydrogénation catalytique de l'éthylénique 11 et présente nécessairement le reste isopropyle en *endo* si l'on admet que l'attaque de l'hydrogène se fait préférentiellement du côté le moins encombré de la molécule[2]. La configuration *exo* du substituant de 7 pour R = CH_3 et C_6H_5 a été déterminée par identification du carbure 9 qui en dérive à un échantillon du même carbure obtenu par réduction de la cétone substituée 5 de configuration *exo*[4].

Cette corrélation chimique qui établit la configuration relative de toutes les cétones montre que la cétone majoritaire 5 obtenue dans la cyclisation de 3 présente un groupement méthyle ou isopropyle *exo* alors que la cétone majoritaire 8 issue de 4 possède le substituant sur le site *endo*. Les structures obtenues sont donc bien conformes à celles prévues dans l'hypothèse des complexes privilégiés que nous avons indiqués plus haut.

Toutefois l'approche structurale que nous venons d'indiquer repose sur l'hypothèse d'une attaque *exo* exclusive dans l'hydrogénation catalytique et cette hypothèse n'est pas à l'abri de toute critique. Les structures proposées ont été confirmées d'une façon définitive par analyse cristallographique de la ferrocéno-2,3 méthyl-5 (*exo*) cyclohexène-2 one-1 lévogyre[5].

D. CARACTERISTIQUES SPECTRALES DES CETONES ET DES CARBURES

Nous avons utilisé la spectroscopie infrarouge plus particulièrement pour identifier les composés obtenus par des voies différentes et nous avons tenté par une étude en résonance magnétique nucléaire d'étendre à la série ferrocénique certaines règles vérifiées en séries aromatique et aliphatique.

Identification des carbures

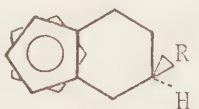
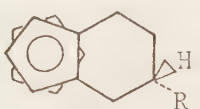
Toutes les tentatives de séparation chromatographique (chromatographie sur couche mince ou chromatographie gazeuse), d'un mélange réalisé avec deux carbures diastéréoisomères, tels 9 et 10, obtenus chacun par réduction directe de deux cétones épimères, par exemple 7 et 8, ont échoués.

Cependant, les spectres infrarouge et de résonance magnétique nucléaire des carbures présentent des différences importantes qui permettent d'af-

firmer la pureté diastéréoisomérique des différents échantillons que nous avons obtenus.

Dans l'infrarouge les spectres diffèrent nettement dans les régions 650-870 cm^{-1} et 1320-1450 cm^{-1}. Outre des différences sensibles dans l'intensité relative des bandes communes des deux carbures diastéréoisomères, on relève, pour les seuls carbures 10, l'existence de deux bandes fortes à 660 et 1330 cm^{-1}. Ces bandes sont absentes dans le spectre des carbures 9. Ces caractéristiques sont valables quelle que soit la nature du substituant porté par le cycle ortho-condensé.

L'identification des différents échantillons peut également reposer sur la comparaison critique, en spectroscopie RMN, du domaine de résonance des protons de la chaîne carbonée alicyclique, de la morphologie des signaux correspondants et des caractéristiques relatives aux signaux du substituant (tableau VII).

produits / protons	 9		 10	
	R = CH_2	R = iPr	R = CH_2	R = iPr
H'	3,98*	4,00	3,98	4,00
cycle substitué	dans H'	dans H'	dans H'	dans H'
chaîne carbonée	de 1,1 à 2,8	de 1,2 à 2,9	de 1,1 à 2,6	de 1,2 à 2,6
R	*d* 1,05	*dd* 0,96 mal résolu	*m* 1,02	*d* 0,94

* δ en ppm, $CDCl_3$

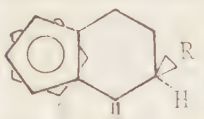
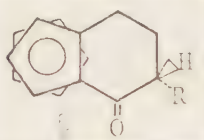
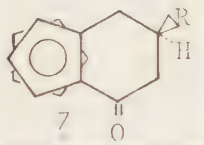
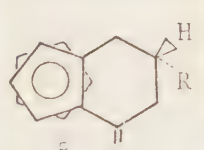
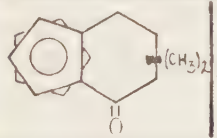
TABLEAU VII

RMN des carbures

RMN des cétones

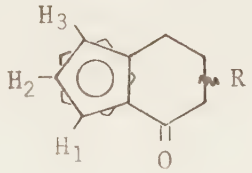
Notre analyse des données RMN relatives aux cétones intéresse plus spécialement les signaux des protons ferrocéniques et des protons du substituant porté par le cycle orthocondensé.

L'analyse systématique de la fraction des spectres correspondant aux protons du cycle cyclohexénonique apparaît complexe et nous nous bornerons à signaler que l'on observe une analogie entre la position et la forme des massifs pour les cétones de même configuration indépendamment de la nature du substituant.

protons / produits		H'**		H_1		H_2 + H_3		R	
		A*	B*	A	B	A	B	A	B
	CH	s 4,15	s 3,85	m 4,77	m 4,85	m 4,42	m 4,05	d 1,14	d 1,08
	iPr	s 4,12	s 3,86	m 4,82	m 4,90	m 4,40	m 4,05	d 0,90	d 0,97 d 0,85
	CH_2	s 4,16	s 3,90	t 4,80	t 4,90	d 4,40	d 4,04	m 1,27	m 1,28
	iPr	s 4,15	s 3,96	t 4,77	t 4,90	d 4,37	d 4,07	d 0,99 d 1,01	d 0,92 d 1,03
	CH	s 4,14	s 3,90	t 4,80	t 4,90	d 4,40	m 4,05	d 1,13	d 0,80
	iPr	s 4,20	s 3,93	t 4,84	t 4,90	d 4,50	d 4,10	d 1,00	m 0,75
	C_6H_5	s 4,25	s 3,97	m 4,90	m 4,97	d 4,52	m 4,12	s 7,32	m 7,18
	CH_2	s 4,05	s 3,84	m 4,72	m 4,85	m 4,35 m 4,50	m 4,15 m 4,25	d 1,09	m 0,78
	iPr	s 4,10	s 3,85	m 4,75	m 4,85	m 4,36 m 4,52	m 4,15 m 4,05	d 0,95	d 0,72
	C_6H_5	s 4,14	s 3,84	m 4,82	m 4,90	m 4,42 m 4,57	m 4,06 m 4,00	s 7,28	m 7,15
	α,α	s 4,16	s 3,91	t 4,80	t 4,90	d 4,42	d 4,06	s 1,28 s 1,03	s 1,35 s 0,92
	β,β	s 4,08	s 3,82	m 4,75	m 4,85	m 4,45	m 3,95 à 4,15	s 1,15 s 0,86	s 0,90 s 0,75

* A = $CDCl_3$; B = C_6D_6
δ exprimé en ppm

s : singulet ; d : doublet ;
t : triplet ; m : multiplet.



** H' : protons du cycle non substitué

TABLEAU VIII

RMN des cétones

Les données portées au tableau VIII amènent les remarques générales suivantes :

- Pour ce qui concerne les signaux des substituants, on constate qu'un substituant α-*endo* est *déblindé* par rapport à son isomère *exo* alors qu'un substituant β-*endo* est *blindé* par rapport à son isomère *exo*.

- Le glissement chimique des protons H' du cycle ferrocénique non substitué dépend lui aussi du site du substituant porté par le cycle orthocondensé. Ces protons sont déblindés dans $\underline{6}$ (*endo*) par rapport à $\underline{5}$ (*exo*) et au contraire, blindés dans $\underline{8}$ (*endo*) par rapport à $\underline{7}$ (*exo*). Ces différences traduisent vraisemblablement une évolution dans la conformation du cycle orthocondensé.

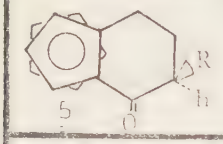
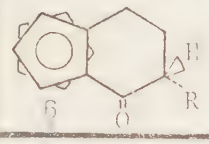
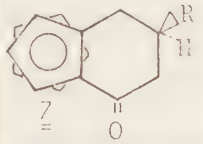
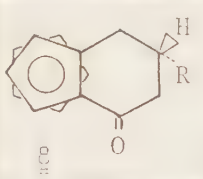
- Les signaux des protons du cycle ferrocénique substitué apparaissent comme deux massifs centrés vers 4,80 et 4,40 ppm, d'intensité respective un et deux protons. Cette séquence se trouve modifiée pour les cétones $\underline{8}$ pour lesquelles on observe trois massifs entre 4,80 et 4,35 ppm, d'intensité un proton. Pour toutes les cétones, le massif le plus déblindé peut être raisonnablement attribué au proton ferrocénique qui se trouve le plus proche du carbonyle. Il apparaît donc que les cétones homocondensées substituées en β par un groupement fixé sur un site *endo* se différencient facilement des autres représentants de la même famille.

- Une différence sensible intéressant les protons du substituant apparaît dans le cas des cétones α-substituées sur un site *endo* : les méthyles du reste isopropyle apparaissent isochrones pour les cétones $\underline{5}$, $\underline{7}$, $\underline{8}$ et la constante de couplage avec le proton "méthine" est voisine de 7 Hz. Pour la cétone *endo* $\underline{6}$ le doublet caractéristique est par contre dédoublé. On retrouve également un comportement singulier dans la cétone $\underline{6}$ substituée par un groupement méthyle. Le signal correspondant au substituant n'est plus un doublet mais un massif mal résolu et le tracé du spectre à température élevée (120°C) ne fait apparaître aucune modification.

Les deux caractéristiques spécifiques observées pour les cétones $\underline{6}$ (manifestation de l'anisochronie pour les groupes méthyles de l'isopropyle et complexité du signal du méthyle de la cétone méthylée due sans doute à un "couplage virtuel"[6]) résultent vraisemblablement de facteurs conformationnels propres à ces structures.

- Si on relève le spectre RMN des cétones dans le benzène deutérié, on constate un glissement systématique des divers signaux par rapport aux positions observées dans $CDCl_3$ (tableau VIII et IX). Le signal des protons H' du cycle

ferrocénique non substitué comme les massifs correspondant aux protons H_2 et H_3 sont déplacés vers les champs forts.

composés		Δ protons H'	Δ protons H_1
	CH_3	+ 0,30	- 0,08
	iPr	+ 0,24	- 0,08
	CH_3	+ 0,24	- 0,10
	iPr	+ 0,19	- 0,13
	CH_3	+ 0,24	- 0,10
	iPr	+ 0,27	- 0,06
	C_6H_5	+ 0,28	- 0,07
	CH_3	+ 0,21	- 0,13
	iPr	+ 0,25	- 0,10
	C_6H_5	+ 0,30	- 0,08

$$\Delta = \delta_{CDCl_3} - \delta_{C_6D_6} \; ; \; \delta \text{ en ppm}$$

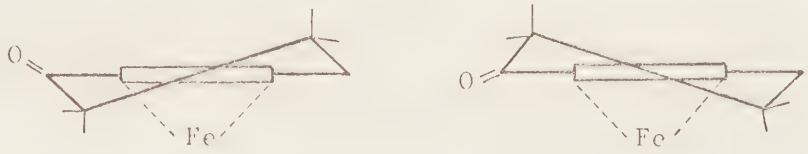
TABLEAU IX

Le déblindage de H_1 est en bon accord avec les règles empiriques qui traduisent l'effet des solvants aromatiques sur le glissement chimique du proton[7,8,9]. En effet, seul H_1 est situé nettement en avant du plan défini par WILLIAMS[9].

E. APPROCHE CONFORMATIONNELLE

Les données RMN confirment les structures établies précédemment par voie chimique. Cependant la simple connaissance du site du substituant ne permet pas d'interpréter les différences observées lorsque l'on compare les spectres des diverses cétones isomères.

L'origine profonde de ces modifications doit être recherchée dans les variations des conformations du cycle orthocondensé. En effet, pour chacune des cétones, on peut envisager deux conformations limites remarquables A et B :



A B

Il est raisonnable de penser que la présence d'un substituant en α ou β du carbonyle conduira à l'existence d'une conformation privilégiée.

Malheureusement il n'existe, à notre connaissance, aucune donnée thermodynamique permettant de choisir sans ambiguïté entre les différentes conformations possibles.

BARRY, KAGAN et SNATZKE[10] ont admis que dans les méthyl-2 et méthyl-3 tétralones le substituant était en position équatoriale.

Les conformations des cyclohexénones ne sont pas connues avec certitude, néanmoins on considère généralement que la conformation la plus stable du cycle est la forme demi-chaise quand le substituant est équatorial[11]. Il est cependant difficile de transposer directement, sans analyse préalable, ces conclusions à la série métallocénique.

Nous avons donc tenté d'établir, de manière indépendante, les conformations privilégiées par une analyse critique des données RMN et l'examen des modèles moléculaires.

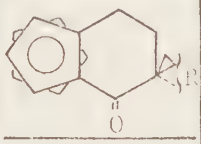
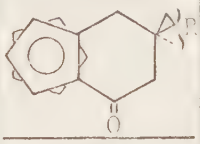
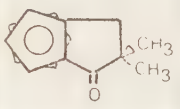
Un substituant α-*endo* serait en position axiale si la cétone existait dans la conformation A. De même un substituant β-*endo* serait en position axiale dans le cas d'une conformation B. Or les modèles moléculaires montrent qu'il existe alors une contrainte stérique très importante entre le substituant et le reste ferrocénique. On peut donc envisager à priori que l'effet d'épaulement du squelette imposera un site équatorial au substituant.

Il semble que certains aspects des spectres RMN confirment cette hypothèse.

Envisageons tout d'abord le cas d'un substituant phényle *endo*. Si ce substituant occupait une position axiale on devrait constater sur le spectre RMN un blindage important des protons H' du cycle non substitué du ferrocène sous

l'effet du domaine d'anisotropie du groupe phényle. La valeur observée pour le glissement chimique (4,14 ppm ; $CDCl_3$) ne traduit pas cet effet.

Si maintenant on compare la valeur du glissement chimique δ_R des substituants pour les différentes cétones monosubstituées on observe que la différence $\delta_{R endo} - \delta_{R exo}$, pour un même substituant sur un même carbone, est inférieure à 0,15 ppm (tableau X). Cette même différence est par contre de l'ordre de 0,3 ppm pour les ferrocénocyclohexénones et ferrocénocyclopenténones[12] gem-disubstituées.

R \ cétone		
CH_3	0,13	0,04
iPr	0,10	0,05
t Bu [13]	0,15	0,08
C_6H_5		0,04
di CH_3	0,25	0,29
	0,33	

$\Delta = \delta_{R\ endo} - \delta_{R\ exo}$; $CDCl_3$; δ en ppm

TABLEAU X

Ces données montrent que la différenciation entre le R d'une cétone monosubstituée *endo* et le R d'une cétone monosubstituée *exo* est beaucoup plus faible que celle existant entre les deux R d'une cétone disubstituée. Or, pour les cétones géminées l'un des substituants est obligatoirement axial.

Le faible écart observé $\delta_{R\ endo} - \delta_{R\ exo}$ dans le cas des cétones monosubstituées plaide en faveur d'une localisation des substituants dans des sites très voisins. La seule conformation qui autorise cette similitude est la conformation où le substituant R se trouve, dans les deux cas, en position équatoriale.

Remarquons d'ailleurs que l'écart observé reste constant quand on passe de la série méthyle à la série isopropyle puis à la série tertiobutyle[13]. Or on ne peut mettre en doute l'implication conformationnelle de ce dernier

substituant. On doit en conclure normalement que le "blocage" conformationnel est général quelle que soit la nature du substituant.

Enfin, bien que ce résultat ne préjuge en rien de la conformation privilégiée de la molécule en solution, il faut souligner que l'analyse cristallographique a montré qu'un méthyle placé sur un site *exo* en β du carbonyle, avait, dans le cristal, une orientation équatoriale.

N.B. Nous avons discuté le problème conformationnel en attribuant, à priori, au cycle hexènonique des conformations demi-chaises limites. On peut évidemment envisager l'existence de conformation privilégiée intermédiaire (par exemple sofa ou sofa déformé). L'analyse critique que nous venons de faire ne permet de définir que la position du substituant, toujours équatoriale, quelle que soit la cétone envisagée.

PARTIE EXPERIMENTALE

∘ Les conditions expérimentales générales ont été décrites au chapitre précédent.

∘ Tous les composés pour lesquels la formule moléculaire n'est pas indiquée ont été identifiés à partir des données de la littérature ou bien présentent des caractéristiques spectrales (IR et RMN) compatibles avec la structure attribuée et n'ont pas été analysés.

ACIDES γ-FERROCENYLBUTYRIQUES SUBSTITUES. REDUCTION DES ACIDES CETONES.

Le mode opératoire commun à toutes les réductions est le suivant : on dissout, à chaud, 0,01 mole d'acide cétone dans 50 cm^3 d'acide acétique. A cette solution, on ajoute l'amalgame de zinc (0,55 mole de zinc en poudre et 0,01 mole de chlorure mercurique) puis 35 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe à reflux pendant 4 heures en ajoutant progressivement au cours de la réaction 10 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. La solution refroidie est décantée et l'on extrait séparément cette solution et le zinc à l'éther. Les extraits éthérés lavés par une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau sont séchés et évaporés.

- *acide γ-ferrocényl α-méthylbutyrique* 3, R = CH_3. F = 82° (hexane)[1].

- *acide γ-ferrocényl α-isopropylbutyrique* 3, R = $CH(CH_3)_2$. Huile jaune.

- *acide γ-ferrocényl β-méthylbutyrique* 4, R = CH_3. F = 68° (hexane)[1].

- *acide γ-ferrocényl β-isopropylbutyrique* 4, R = $CH(CH_3)_2$. F = 145° (éthanol) déjà obtenu par une autre méthode (chapitre précédent : synthèse selon ARNDT-EISTERT).

CYCLISATION PAR L'ANHYDRIDE TRIFLUOROACETIQUE DES ACIDES 3 ou 4

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,01 mole d'acide dans le chlorure de méthylène anhydre à une solution bouillante de 0,015 mole d'anhydride trifluoroacétique dans 20 cm^3 du même solvant. Le mélange prend immédiatement une couleur rouge foncé. L'ébullition est maintenue pendant 2 h. On verse ensuite dans l'eau, lave la phase organique à la potasse à 10 % puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. Le brut réactionnel est chromatographié.

Cyclisation de l'acide 3, R = CH_3.

Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane-benzène-éther 4/2/1), on isole successivement :

- la *ferrocéno-1,2 méthyl-6 (endo) cyclohexène-2 one-1* 6. F = 84°[1].
- la *ferrocéno-1,2 méthyl-6 (exo) cyclohexène-2 one-1* 5. F = 72°[1].

Cyclisation de l'acide 3, R = $CH(CH_3)_2$.

Le brut de cyclisation de 1,75 g d'acide est chromatographié sur colonne de silice (éluant : pentane-benzène-éther 4/2/1). La première bande d'élution donne :

- la *ferrocéno-2,3 isopropyl-6 (endo) cyclohexène-2 one-1* 6, 0,18 g, solide orangé, F = 96° (hexane), $\nu_{C=O}$ = 1667 cm^{-1}.

Analyse $C_{17}H_{20}OFe$

Calc. % :	C 68,94	H 6,80	Fe 18,86
Tr. % :	68,60	6,94	18,79

La deuxième bande d'élution apporte, après évaporation du solvant,

- la *ferrocéno-2,3 isopropyl-6 (exo) cyclohexène-2 one-1* 5, 0,46 g, aiguilles orangées, F = 85° (pentane), $\nu_{C=O}$ = 1669 cm^{-1}.

Tr. % :	C 68,78	H 6,64	Fe 18,87

Cyclisation de l'acide 4, R = CH_3.

Le mélange des cétones 7 et 8 est très difficile à séparer. En effectuant plusieurs chromatographies successives sur colonne de kieselgel G (éluant : benzène-acétate d'éthyle 20/1), on récupère dans les fractions de tête :

- la *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (endo) cyclohexène-2 one-1* 8, 65 %, aiguilles rouges, F = 75° (pentane), $\nu_{C=O}$ = 1673 cm^{-1}, litt. F = 70°[1].

Les fractions de queue apportent :

- la *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (exo) cyclohexène-2 one-1* 7, 35 %, aiguilles rouges, F = 80° (pentane), $\nu_{C=O}$ = 1677 cm^{-1}.

Analyse $C_{15}H_{16}OFe$

Calc. % :	C 67,19	H 6,01	Fe 20,83
Tr. % :	67,44	5,78	20,85

Cyclisation de l'acide 4, R = $CH(CH_3)_2$.

Dans les conditions signalées ci-dessus on récupère, au départ de 6,5 g d'acide :

- la *ferrocéno-2,3 isopropyl-5 (endo) cyclohexène-2 one-1* 8, 2,4 g, solide rouge, F = 56° (pentane), $\nu_{C=O}$ = 1668 cm^{-1}.

Analyse $C_{17}H_{20}OFe$

Calc. % :	C 68,94	H 6,80	Fe 18,86
Tr. % :	68,87	6,76	18,68

- et la *ferrocéno-2,3 isopropyl-5 (exo) cyclohexène-2 one-1* 7, 0,25 g, aiguilles rouges, F = 97° (pentane), $\nu_{C=O}$ = 1676 cm^{-1}.

Tr. :	C 68,83	H 6,70	Fe 18,64

Cyclisation de l'acide 4, R = C_6H_5.

Des chromatographies systématiques (kieselgel G ; benzène-pentane-éther 4/4/1,5) permettent d'isoler, au départ de 4 g d'acide, successivement :

- la *ferrocéno-2,3 phényl-5 (endo) cyclohexène-2 one-1* 8, 2,85 g, F = 151°[1].

- la *ferrocéno-2,3 phényl-5 (exo) cyclohexène-2 one-1* 7, 0,15 g, cristaux orangé foncé, F = 128° (pentane), $\nu_{C=O}$ = 1680 cm^{-1}.

Analyse $C_{20}H_{18}OFe$

Calc. % :	C 72,74	H 5,49	Fe 16,91
Tr. % :	72,83	5,62	17,07

TRANSFORMATION RECIPROQUE DES CETONES EPIMERES

Epimères α-substitués.

Nous avons utilisé le mode opératoire précédemment décrit par GAUTHERON et DABARD[1b].

Epimères β-substitués.

Le mode opératoire est identique à celui utilisé par SLOCUM et coll.[3].

On porte à reflux, pendant 1 h, un mélange de 10^{-3} mole de cétone et de $1,5.10^{-3}$ mole de chlorure d'aluminium dans 25 cm^3 de nitrométhane. Après hydrolyse, extraction à l'éther et séchage, le brut d'évaporation est chromatographié dans les conditions précédemment décrites dans la préparation par cyclisation.

REDUCTION DES CETONES α-SUBSTITUEES PAR $LiAlH_4$ ET DESHYDRATATION DES MELANGES D'ALCOOLS

Une solution de deux millimoles de cétone dans 40 cm^3 d'éther est versée par fractions dans une suspension agitée de 4 millimoles de $LiAlH_4$ dans 20 cm^3 du même solvant. L'agitation est maintenue, à température ambiante, pendant 1 h puis on ajoute environ 50 cm^3 d'éther saturé d'eau. On verse ensuite dans l'eau, lave, sèche et évapore la phase organique.

Le mélange d'alcools obtenu est alors agité à température ambiante pendant 3 h avec une suspension de 6 g d'alumine WOELM acide (activité I) dans 20 cm^3 de benzène. L'évolution de la réaction est contrôlée par chromatoplaque (éluant : pentane). Le mélange réactionnel est alors filtré sur büchner et l'alumine est extraite à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont évaporées et le résidu est purifié par chromatographie sur couche mince préparative.

- les deux cétones $\underline{5}$ et $\underline{6}$, R = CH_3 conduisent au même dérivé de déshydratation $\underline{11}$ (spectres infrarouges et de RMN superposables) :

ferrocéno-3,4 méthyl-1 cyclohexadiène-3,1 cristaux rouges, F = 30° (pentane)

Analyse $C_{15}H_{16}Fe$

Calc. % :	C 71,46	H 6,39	Fe 22,15
Tr. % :	71,26	6,12	22,42

- au départ des cétones $\underline{5}$ et $\underline{6}$, R = $CH(CH_3)_2$ on isole le

ferrocéno-3,4 isopropyl-1 cyclohexadiène-3,1 huile rouge.

HYDROGENATION CATALYTIQUE

L'hydrogénation du composé $\underline{\underline{11}}$ avec R = CH_3 ou $CH(CH_3)_2$ dissous dans l'alcool éthylique est réalisée en présence de palladium sur carbone activé (8 mg pour 0,004 mole de dérivé de déshydratation). La phase organique évaporée abandonne une huile qui est purifiée par chromatographie sur couche mince préparative (éluant : pentane).

Le produit obtenu au départ de $\underline{\underline{11}}$, R = CH_3 est identifié au *ferrocéno-1,2 méthyl-4 (endo) cyclohexène-1* et celui obtenu au départ de $\underline{\underline{11}}$, R = $CH(CH_3)_2$ est identifié au *ferrocéno-1,2 isopropyl-4 (endo) cyclohexène-1*.

REDUCTION DES CETONES PAR $LiAlH_4$, $AlCl_3$

On introduit successivement dans un ballon contenant 20 cm^3 d'éther anhydre 2,2 millimoles de $AlCl_3$ et 2,2 millimoles de $LiAlH_4$; puis, lentement 2 millimoles de cétone dissoute dans 20 cm^3 du même solvant. L'agitation est maintenue quelques minutes puis on ajoute de l'éther saturé d'eau et verse dans l'eau. Le produit brut obtenu après lavage, séchage et évaporation des phases éthérées est purifié, pour les carbures R = $CH(CH_3)_2$, par chromatographie sur couche mince préparative (éluant : pentane).

La purification des carbures R = CH_3 a été réalisée par chromatographie préparative en phase vapeur dans les conditions suivantes : longueur de la colonne 160 cm ; diamètre intérieur 1 cm ; phase stationnaire : 20 % silicone SE 30 sur chromosorb W 45-60 Mesh ; gaz vecteur hélium, débit 150 cm^3/mn.

Au départ des cétones $\underline{5}$ et $\underline{7}$ on isole le même carbure $\underline{9}$ (R = CH_3 ou $CH(CH_3)_2$) :

- *ferrocéno-1,2 méthyl-4 (exo) cyclohexène-1* huile orangée

Analyse $C_{17}H_{18}Fe$

Calc. % :	C 70,88	H 7,13	Fe 21,98
Tr. % :	71,18	7,16	21,75

- *ferrocéno-1,2 isopropyl-4 (exo) cyclohexène-1* huile jaune

Au départ des cétones $\underline{\underline{6}}$ et $\underline{\underline{8}}$ on isole le carbure $\underline{\underline{\underline{10}}}$ (R = CH_3 ou $CH(CH_3)_2$)

- *ferrocéno-1,2 méthyl-4 (endo) cyclohexène-1* F = 28°.

Analyse $C_{17}H_{18}Fe$

Tr. % : C 70,83 H 7,35 Fe 21,93

- *ferrocéno-1,2 isopropyl-4 (endo) cyclohexène-1* huile jaune.

(1) *a)* J. TIROUFLET, R. DABARD et B. GAUTHERON, *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 256, série C, 2315 ; *b)* B. GAUTHERON et R. DABARD, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 3370 ; *c)* B. GAUTHERON, *Thèse*, Dijon, 1965.

(2) *a)* H. FALK et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1965, 96, 1065 ; *b)* K. SCHLÖGL, *Topics in Stereochemistry*, N.L. ALLINGER et E.L. ELIEL, Interscience Publishers, New-York, 1967, vol. 1, p. 39.

(3) D.W. SLOCUM, S.P. TUCKER et T.R. ENGELMANN, *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 621.

(4) B. GAUTHERON et J. TIROUFLET, *C.R. Acad. Sci.*, 1967, 265, série C, 273.

(5) C. LECOMTE, Y. DUSAUSOY, R. BROUSSIER, B. GAUTHERON et J. PROTAS, *C.R. Acad. Sci.*, 1972, 275, série C, 1263.

(6) L.M. JACKMAN et S. STERNHELL, *Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry*, 2nd edition, Pergamon Press, 1969, p. 147.

(7) J.D. CONNOLLY et R. Mc CRINDLE, *Chem. and Ind.*, 1965, p. 379.

(8) R.G. WILSON, D.E.A. RIVETT et D.H. WILLIAMS, *Chem. and Ind.*, 1969, p. 109.

(9) D.H. WILLIAMS et N.S. BHACCA, *Tetrahedron*, 1965, 21, 2021.

(10) J. BARRY, H.B. KAGAN et G. SNATZKE, *Tetrahedron*, 1971, 27, 4737.

(11) E. TOROMANOFF, *Topics in Stereochemistry*, N.L. ALLINGER et E.L. ELIEL, Interscience Publishers, New-York, 1967, vol. 2, p. 157.

(12) T.D. TURBITT et W.E. WATTS, *Tetrahedron*, 1972, 28, 1227.

(13) J.P. LETOURNEUX, R. BROUSSIER et B. GAUTHERON, *résultats à paraître.*

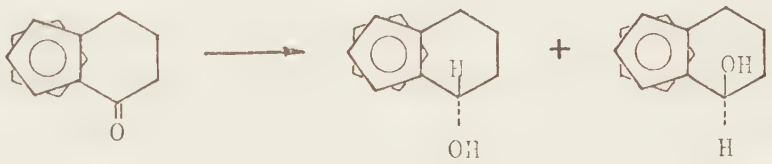
CHAPITRE III

FERROCENOCYCLOHEXENOLS α OU β-SUBSTITUES

A. ACTION D'HYDRURES MIXTES SUR LES FERROCENOCYCLOHEXENONES

La réduction d'une ferrocénocyclohexénone par les hydrures alcalins doit théoriquement conduire à deux alcools diastéréoisomères : le composé *endo* (OH en cis par rapport au fer) et le composé *exo* (OH en trans).

Cette isomérie *endo-exo* a été signalée la première fois par TRIFAN et BACSKAI[1]. Ces auteurs ont réduit la ferrocéno-2,3 cyclohexénone-1 par $LiAlH_4$ et ont isolé les deux alcools prévus :



Nous avons soumis toutes les cétones que nous possédions à l'action de l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. Les proportions des diastéréoisomères formés figurent dans le tableau XI.

Dans certains cas la stéréosélectivité est très marquée et la quantité d'alcool minoritaire isolé est très faible.

Dans le cas où l'alcool minoritaire est l'alcool *exo* on peut accéder à cet isomère par épimérisation de l'alcool *endo* correspondant. Cette transformation peut utiliser la solvolyse du dérivé acétylé de l'alcool *endo* dans un mélange

acétone-eau[2] ou l'action du chlorure d'aluminium en solution éthérée[3]. Cette dernière méthode entraîne toutefois une déshydratation très importante pour les dérivés substitués en α du carbone fonctionnel et elle ne peut être utilisée efficacement que pour l'isomérisation d'échantillons issus des cétones 8.

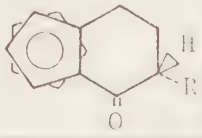
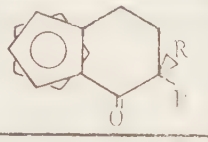
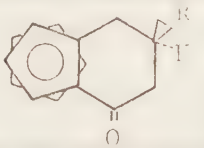
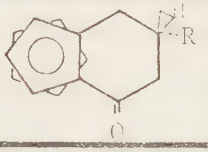
	R=	$LiAlH_4$ % OH endo	KBH_4 % OH endo
6 	CH_3	55	90
	iPr	58	
5 	CH_3	96	>95
	iPr	90	
7 	CH_3	15	76
	iPr	10	
	C_6H_5	15	
8 	CH_3	95	99-100
	iPr	92	

TABLEAU XI*

Dans le cas où la proportion d'alcool *endo* formé est faible, nous avons effectué la réduction des cétones par l'hydroborure de potassium. Les résultats consignés dans le tableau XI, pour R = CH_3, montrent que la stéréosélectivité de la réaction est alors très nettement en faveur de l'alcool *endo*. Nous présenterons plus loin une tentative d'interprétation de ces résultats.

---

* La détermination des proportions relatives des alcools épimères a été faite dans tous les cas par pesée des produits après séparation chromatographique. Nous n'avons pu faire l'analyse des mélanges sur le brut réactionnel car les caractéristiques spectroscopiques (IR ou RMN) des deux stéréoisomères ne sont pas suffisamment différentes pour autoriser un dosage surtout dans le cas où la stéréosélectivité apparaît élevée. Les déterminations des pourcentages par pesée ont été faites à plusieurs reprises aussi bien en série racémique qu'en série active pour R = CH_3. L'erreur absolue sur les résultats apparaît être de l'ordre de 5 %.

B. DISCUSSION DES RESULTATS. ASPECT STEREOCHIMIQUE DE LA REDUCTION

On connaît de nombreux exemples, en série métallocénique, de réduction par les hydrures mixtes de cétones homopontées[1,4,5,19].

On constate toujours une très grande stéréosélectivité en faveur de l'alcool *endo*.

Aucun modèle stéréochimique n'a encore été proposé pour représenter le déroulement stérique de la réaction de réduction.

Les divers auteurs admettent que l'attaque du carbonyle opère du côté opposé au métal qui apparaît évidemment le moins encombré. Les résultats que nous avons obtenus au départ des cétones 7 constituent le premier exemple qui contredit la primauté de l'attaque *exo*. Pour toutes ces cétones, la réduction par $LiAlH_4$ donne en effet un fort excès de l'alcool *exo* issu d'une attaque *endo*.

L'interprétation de ce résultat conduit à rejeter l'hypothèse simpliste d'une stéréosélectivité exclusivement imposée par l'encombrement du squelette ferrocénique et exige une recherche des divers facteurs stéréoélectroniques qui privilégient l'un des états de transition.

Il est évident que les résultats que nous rapportons constituent un échantillonnage trop restreint pour conclure avec une totale certitude mais il constitue un fait suffisamment décisif pour tenter une approche partielle.

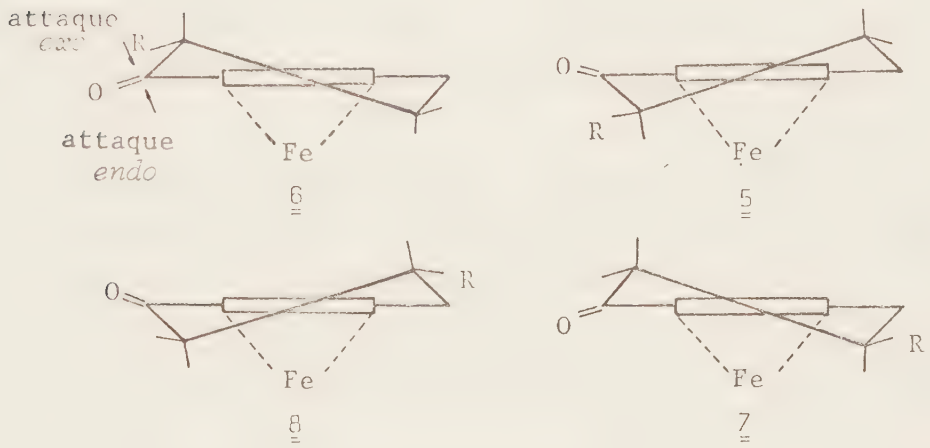
La majorité des études qui tentent une rationalisation de la stéréosélectivité observée lors de la réduction des cétones considère que l'état de transition est "semblable aux réactifs"[6-11].

Les mesures cinétiques qui ont été faites par divers auteurs[12-14] n'ont pas apporté une certitude sur la nature de l'état de transition. La position des états de transition le long du chemin réactionnel n'est d'ailleurs pas le seul problème posé car la stéréosélectivité est évidemment fonction de la structure globale de ces états.

L'étude des propriétés des alcools que nous exposons dans la suite de notre travail nous amène à conclure que ces composés existent dans une conformation demi-chaise privilégiée présentant toujours le substituant en équatorial. L'influence de ce même substituant sur la conformation du cycle orthocondensé est également primordiale comme nous l'avons déjà signalé dans le chapitre précédent. Il est donc raisonnable d'envisager l'utilisation d'un modèle de réduction sur des structures rigides, le passage de la cétone à l'alcool n'affectant que l'hybridation du carbone fonctionnel.

Cette hypothèse simplificatrice permet de présenter une interprétation des résultats obtenus en utilisant les schémas de réduction proposés par CHEREST et FELKIN pour les cyclohexanones[7b]. Sur la base d'états de transition ressemblant aux réactifs, en l'absence de substituants polaires, la stéréochimie est déterminée par les grandeurs relatives des tensions de PITZER et des effets stériques.

Nous retiendrons, pour chacune des cétones, les conformations suivantes :



Pour la cétone 6, l'attaque *exo* conduira à un état de transition dans lequel existeront des contraintes de torsion importantes entre le réactif et l'hydrogène axial en α. Dans l'attaque *endo* par contre, prédomineront des contraintes stériques.

L'augmentation de la proportion du diastéréoisomère *endo* (96 % ; R = CH_3) provenant d'une attaque *exo* dans la réduction de 5, par rapport à 6 (55 % d'alcool *endo* ; R = CH_3), traduit la disparition des contraintes de torsion dans l'état de transition concerné. C'est l'attaque du côté du fer qui subit cette fois ces contraintes de torsion. Il en est de même dans la réduction de 8 où l'alcool résultant d'une attaque en trans est très prépondérant.

Envisageons maintenant des prémisses analogues pour aborder le cas, apparemment singulier, des ferrocénocyclohexénones β-substituées *exo* du type 7 :

L'attaque *exo* sera défavorisée par l'existence de contraintes de torsion comme dans 6 puisque la conformation du cycle orthocondensé est la même dans les deux cétones.

L'attaque *endo* sera plus favorisée que dans 6 puisqu'il n'existe plus de contraintes stériques tout au moins avec un substituant *endo* en α.

On peut donc prévoir, compte tenu de la faible différenciation des deux possibilités d'approche observée dans 6, une attaque préférentielle sur la face *endo* du carbonyle de 7.

L'approche précédente présente une caractéristique essentielle : elle néglige l'interaction stérique entre le nucléophile et le squelette ferrocénique. Bien que ce squelette apporte apparemment une différenciation très nette à l'encombrement relatif des deux faces du carbonyle, il ne semble pas que ce facteur joue un rôle prépondérant lors de la réduction par $LiAlH_4$. Les faibles écarts observés dans la proportion relative des diastéréoisomères quand on change le substituant des cétones 7 montrent que l'effet primordial du substituant est l'imposition d'une rigidité conformationnelle qui bloque le substituant en équatorial et non un effet stérique direct.

Le rapport diastéréoisomérique obtenu dans la réduction par KBH_4 des ferrocénocyclohexénones méthylées (tableau XI) montre une différence de stéréosélectivité nettement moins marquée entre les diverses cétones : l'attaque *exo* reste toujours prépondérante. Le contraste existant avec les résultats observés pour $LiAlH_4$ montre que le mécanisme de réduction est notablement différent dans les deux cas.

Le mécanisme de la réduction par KBH_4 est toujours controversé et on doit remarquer tout d'abord que l'utilisation de KBH_4 à la place de $LiAlH_4$ nécessite des conditions expérimentales différentes et il en résulte en particulier des différences de solvatation. Cependant, il est généralement admis que, dans le méthanol, on ne doit considérer que le transfert d'un seul hydrogène à partir de BH_4^- [17,18], ce transfert constituant l'étape lente de la réaction. Le rapport des produits formés peut être également rationalisé en termes de contraintes stériques et de torsion[13].

Pour ce qui nous intéresse, nous suggérons l'hypothèse suivante : les contraintes stériques et de torsion n'ont pas la même influence relative pour chacun des deux réactifs. Dans le cas de KBH_4 l'effet stérique d'approche a plus d'influence sur la stéréosélectivité que l'effet stérique de torsion. Si on se reporte à la classification des réactifs en fonction de leur grosseur effective, il apparaît en fait que KBH_4 doit être considéré comme plus encombrant que $LiAlH_4$[16].

Nous n'avons pas effectué de mesures cinétiques, cependant il convient de signaler que la réduction par KBH_4 des cétones 6 et 7 ($R = CH_3$) apparaît plus lente que celle des cétones 5 et 8 ($R = CH_3$). Dans les mêmes conditions la réduc-

tion de $\underline{6}$ avec R = tBu est négligeable après trois semaines de contact. L'encombrement du site réactionnel en s'opposant à l'approche du réactif nucléophile semble donc bien être un facteur très important. Si on accorde alors dans ce cas une influence primordiale à l'encombrement apporté par le squelette ferrocénique, le modèle stéréochimique utilisé permet d'interpréter la formation prépondérante de l'alcool *endo*. Il justifie les différences observées entre les diverses cétones qui varient dans le même sens pour les deux réactifs : c'est toujours dans la réduction des cétones $\underline{7}$ que l'on obtient la proportion d'alcool *exo* la plus grande.

En conclusion, on peut admettre que, même si on envisage uniquement l'intervention des seules contraintes stériques et de torsion, il est possible de présenter une rationalisation de l'ensemble des résultats que nous avons obtenus.

°°°

Nous terminerons cette analyse par quelques remarques qui, d'une part, précisent les limites des modèles utilisés et d'autre part placent le problème dans son cadre conceptuel général.

Depuis vingt ans, la géométrie des états de transition lors de l'attaque des cétones cycliques et aliphatiques par les réactifs nucléophiles reste un sujet de discussion sans cesse renouvelé. Toute analyse de la stéréosélectivité prévisible à partir de ces états de transition doit donc être considérée comme une approche ponctuelle tant dans le temps que dans l'ensemble du problème. Une récente publication de VARECH et JACQUES[23] vient d'apporter un nouvel exemple caractéristique. Ces auteurs signalent en effet une stéréochimie surprenante lors de la réduction de bicyclo(2.2.2)octanones-2 qui ne peut en aucun cas s'interpréter par des considérations stériques.

Il est certain qu'une prédiction rigoureuse de la stéréosélectivité observée ne pourrait être faite qu'en considérant les deux ensembles des états de transition ($\Sigma\, A_i^{\neq}$ et $\Sigma\, B_i^{\neq}$), qui conduisent à l'un ou l'autre des stéréoisomères. L'application du principe de CURTIN-HAMMETT donnerait alors les pourcentages (N_A/N_B) des deux diastéréoisomères selon la formule proposée par ALVAREZ-IBARRA et ses collaborateurs[24] :

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{\sum_i \exp(-G_i^{A^{\neq}}/RT)}{\sum_i \exp(-G_i^{B^{\neq}}/RT)}$$

Mais l'examen de cette formule donne une mesure de tout le chemin qui sépare la théorie de l'expérience : le choix des états de transition réellement efficaces d'une part, la détermination de leur niveau énergétique d'autre part, gardera pour longtemps un caractère spéculatif. Ce caractère spéculatif s'accentue encore lorsqu'on aborde, comme c'est le cas dans le problème qui nous intéresse, des structures spécifiques dont les analogies avec des modèles déjà étudiés sont très lointaines.

C. ETUDE PHYSICOCHIMIQUE. CONFIGURATION ET CONFORMATION DES FERROCENOCYCLOHEXENOLS

Nous avons établi la configuration du carbone fonctionnel des différents alcools par l'étude critique de leurs propriétés physicochimiques. Ces alcools présentent en effet des différences significatives qui s'interprètent raisonnablement en considérant la nature des liaisons hydrogènes plus ou moins fortes entre d'une part le groupe hydroxyle et, d'autre part, soit le nuage d'électrons entourant le métal pour les alcools *endo*, soit les électrons du noyau cyclopentadiénique pour les alcools *exo*. L'impact de ces liaisons hydrogènes apparait dans divers domaines physicochimiques. La comparaison des Rf en chromatographie sur couche mince permet tout d'abord de proposer une configuration du carbone alcoolique pour tout couple d'épimères *endo-exo*. Les fragmentations observées en spectrographie de masse confirment sans ambiguïté ces premières conclusions.

Enfin l'analyse comparée des données spectroscopiques (IR ou RMN) conduit à des conclusions analogues à celles obtenues par les deux approches précédentes.

Les configurations ayant ainsi été établies avec certitude on peut ensuite tenter de préciser les conformations du cycle orthocondensé par l'étude des séquences observées dans les différentes caractéristiques, plus particulièrement dans les caractéristiques spectroscopiques.

Chromatographie couche mince

Les données chromatographiques sont portées au tableau ci-après.

L'examen de ces données montre une différence notable entre les deux constituants du mélange obtenu par réduction de chacune des cétones. L'alcool qui présente le Rf le plus élevé doit nécessairement posséder un hydroxyle engagé dans de fortes liaisons intramoléculaires. C'est donc toujours l'isomère *endo* qui sera élué le plus rapidement[2b,4,5,19].

alcools	α endo		α exo		β endo		β exo	
	CH_3	iPr	CH_3	iPr	CH_3	iPr	CH_3	iPr
OH endo	0,85	0,98	0,67	0,90	0,45	0,62	0,52	0,68
OH exo	0,50	0,67	0,49	0,68	0,33	0,40	0,34	0,40

éluant : benzène-pentane-éther 4/4/1,5

TABLEAU DES RETENTIONS FRONTALES

La comparaison des valeurs de rétention frontale peut également se faire en fonction de la position *endo* ou *exo* du substituant pour une configuration donnée du carbone alcoolique. Pour une même famille présentant un hydroxyle *endo* on observe des variations sensibles de Rf lorsqu'on passe du composé ayant un substituant *exo* à un composé présentant un substituant *endo*, soit en α soit en β. Ce fait montre que la position *endo* ou *exo* du substituant influe sur la force des liaisons hydrogènes intramoléculaires donc en dernière analyse sur la disposition spatiale de l'hydroxyle.

Par contre, la même modification stéréochimique apportée aux alcools présentant l'hydroxyle en *exo* n'affecte pas sensiblement la valeur du Rf.

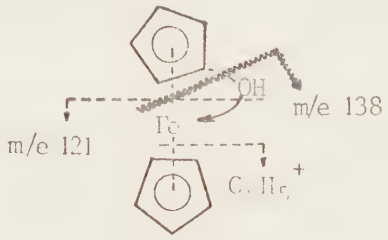
Spectrographie de masse

La fragmentation des molécules ferrocéniques a déjà été étudiée sur de nombreux exemples[15]. Toutefois on n'a pas encore réussi à dégager des critères généraux permettant de différencier tous les types de substitution possibles. La structure des nombreux fragments habituellement observés n'est en général pas établie avec certitude car les possibilités de réarrangement sont nombreuses et elles dépendent du nombre et de la position des substituants.

Toutefois la spectrographie de masse a déjà permis de résoudre plusieurs problèmes spécifiques. Nous rappellerons en particulier les travaux de EGGER sur divers alcools ferrocéniques[20,5].

Dans le cas du ferrocène substitué sur un seul cycle les fragmentations importantes correspondent au départ d'eau, au départ du cycle non substitué, à la

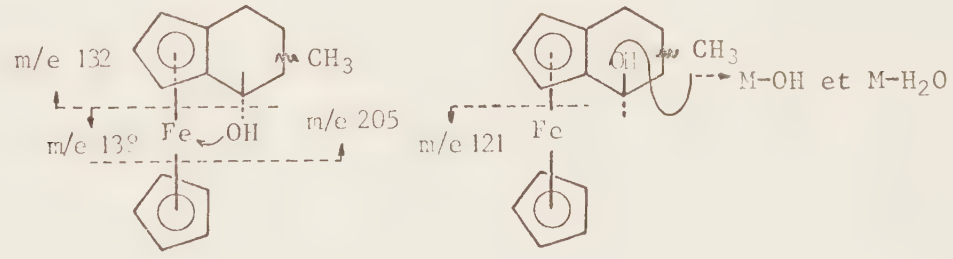
rupture entre le fer et le cycle substitué conduisant au fragment $C_5H_5Fe^+$ (m/e 121) et à la migration du groupe hydroxyle sur l'atome de fer donnant $C_5H_5FeOH^{+\cdot}$ (m/e 138).



Les familles de composés que nous avons synthétisés présentent un éventail suffisamment vaste pour établir si les critères retenus par EGGER sont applicables à tous les alcools de cette série.

Nous avons reporté les spectres de masse des ferrocénocyclohexénols α ou β-méthylés dans les figures 1 et 2 (pages 55 et 56).

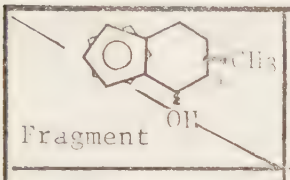
Le tableau XII et les schémas ci-dessous font ressortir les fragmentations observées. Ils indiquent qu'il existe une spécificité très nette de fragmentation pour chacune des configurations *endo* ou *exo* du groupe hydroxyle.



Cette spécificité s'interprète au mieux si on admet que la liaison hydrogène qui existe entre le groupement hydroxyle et l'atome de fer pour le dérivé *endo* est un lien suffisant pour servir à la cohésion de certains fragments.

On observe en effet pour tous les alcools *endo*, une intensité importante pour le pic m/e 132 ($C_5H_3C_4H_6CH_3^{+\cdot}$), correspondant à la rupture de la liaison fer-anneau substitué avec transfert du OH sur le fer. Les mêmes alcools présentent le pic m/e 205 ($FeC_5H_3C_4H_6OHCH_3^+$) correspondant à la rupture de la liaison fer-anneau non substitué (tableau XII).

De plus, l'ion m/e 121 ($C_5H_5Fe^+$) est toujours plus faible pour les dérivés *endo* car la fragmentation est dans ce cas fortement concurrencée par la formation du fragment m/e 138 ($C_5H_5FeOH^{+\cdot}$). Il en résulte que le rapport des intensités relatives des ions m/e 121 et m/e 138 est beaucoup plus grand pour les alcools *exo* (121/138 > 5) que pour les alcools *endo* (1 < 121/138 < 2).

 Fragment	CH_3 α endo		CH_3 α exo		CH_3 β endo		CH_3 β exo	
	OH endo	OH exo	OH endo	OH exo	OH endo	OH exo	OH endo	OH exo
253 M-OH	3	10	3	13	2	9	1	10
252 $M-H_2O$	55	135	61	42	52	53	41	52
205 $M-C_5H_5$	4,7	nd*	3,2	nd	6	nd	7,25	nd
202 $C_5H_5FeC_5H_4OH^{+\cdot}$	nd	17	nd	35	nd	20	nd	21,5
138 $C_5H_5FeOH^{+\cdot}$	29	7	27	9	40	6	30	6
132 $M-C_5H_5FeOH$	75	16,5	78	22	73	10	70,5	11
121 $C_5H_5Fe^+$	30	75	42	50	52	57	40	52
121/138	1	10,7	1,6	5,5	1,3	9,5	1,3	8,7
M/117+115	0,85	1,08	0,56	1,30	0,73	1,55	0,76	1,55
M/187+185	1,3	6,1	1,45	4,8	1,3	4,7	1,44	8,3

* non décelable

TABLEAU XII

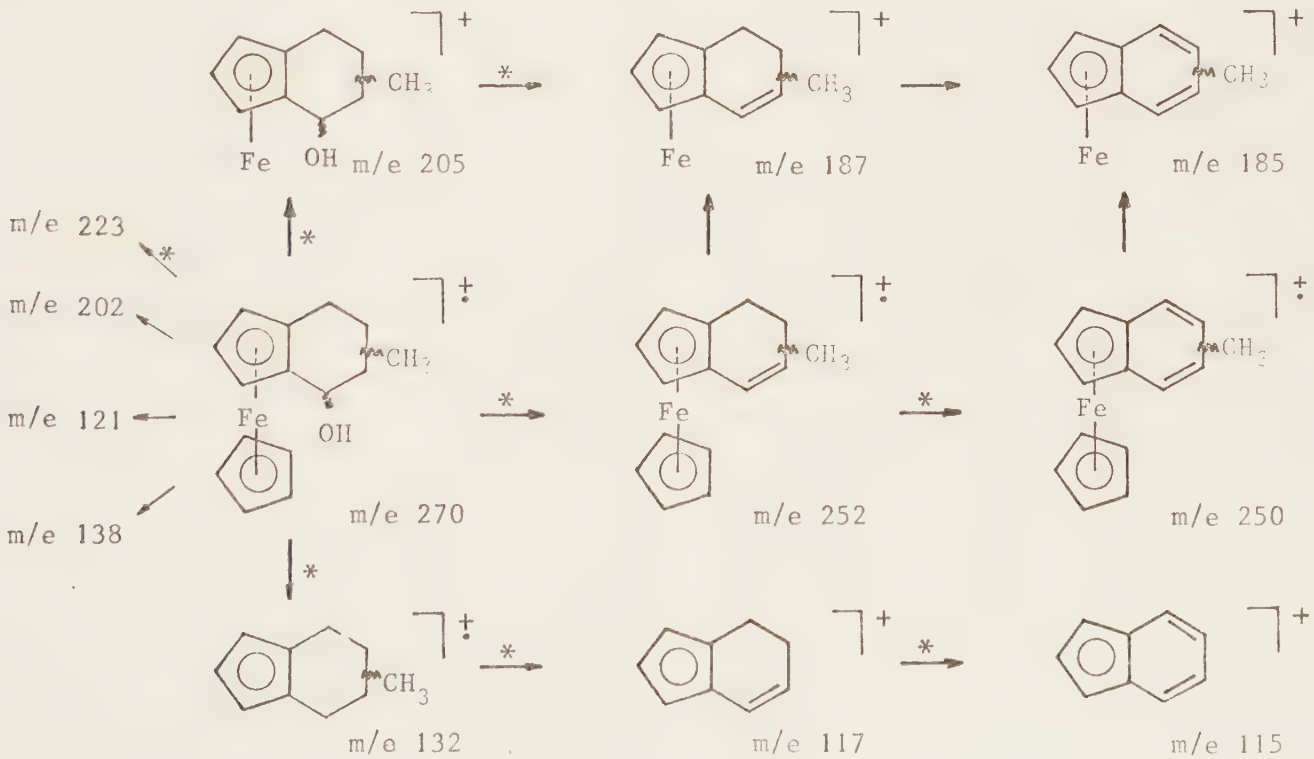
ABONDANCES RELATIVES $M^{+\cdot} = 100$

Le site *exo*, par contre, facilite une élimination indépendante du groupement hydroxyle. Les alcools *exo* présentent effectivement une intensité relative importante pour le pic M-OH. Cependant la comparaison de l'abondance du fragment m/e 252, résultant de l'élimination d'une molécule d'eau, ne fait pas apparaître, dans tous les cas, une différenciation nette entre les sites *endo* et *exo*.

Ces fragmentations essentielles, caractéristiques de la configuration du carbone alcoolique, conduisent donc à des ions parents spécifiques. Ces ions peuvent à leur tour subir des éliminations ultérieures pour donner des pics qui, dans certains cas, restent caractéristiques d'une série particulière.

Ainsi les rapports (M/117+115) et (M/187+185) sont toujours plus faibles pour les alcools *endo*. On peut interpréter la genèse de ces différents pics, qui correspondent à l'aromatisation du cycle orthocondensé, à partir des fragments signalés plus haut. Cependant il n'est pas possible de déterminer avec certitude la séquence des fragmentations successives qui doit évidemment dépendre du site *endo* ou *exo* de l'hydroxyle.

Toutefois nous avons pu observer, dans plusieurs spectres, des pics métastables. Cette observation nous autorise à présenter (sous réserve) le schéma porté au tableau XIII.



* pic métastable

TABLEAU XIII

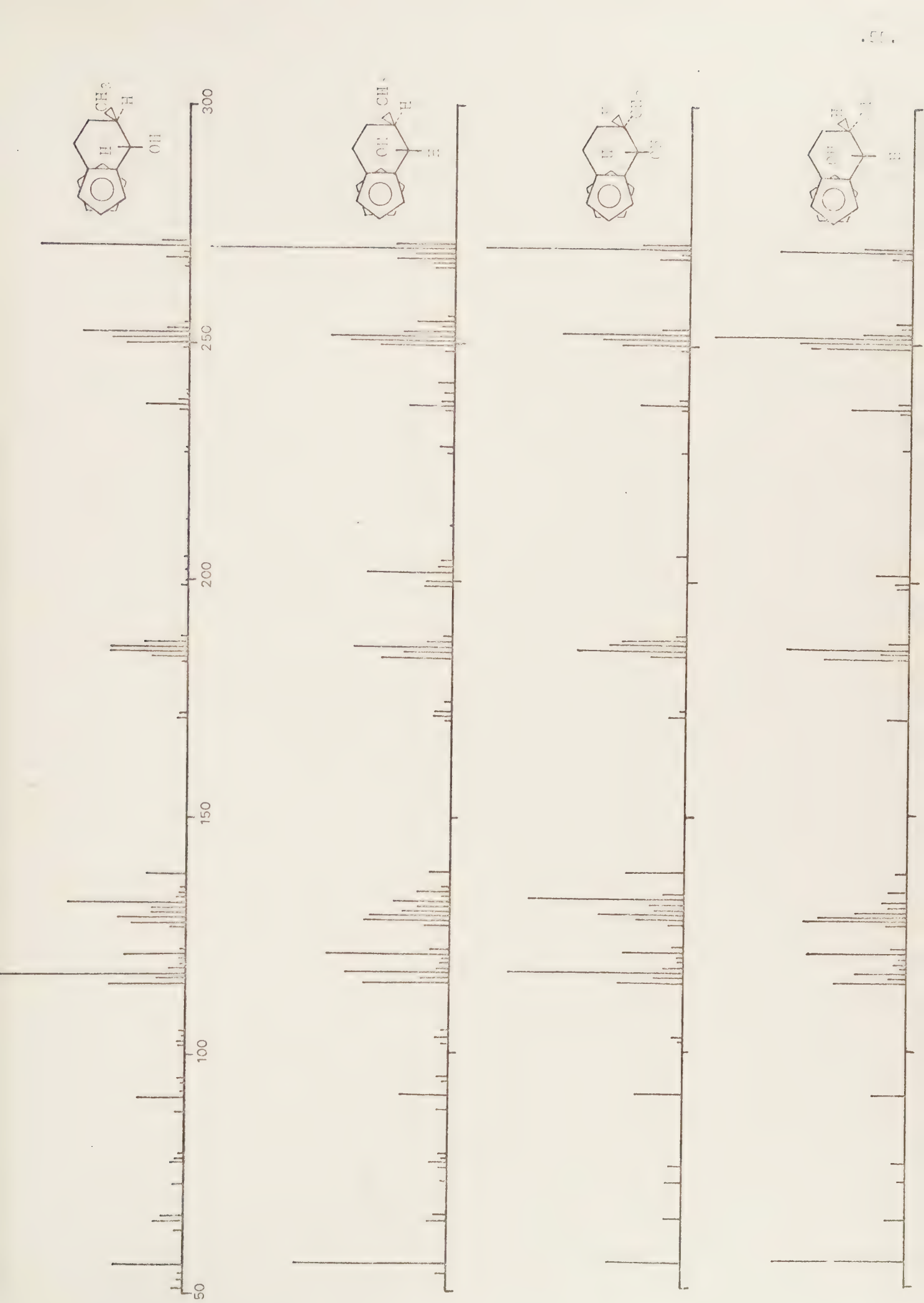


Figure 1 : Spectres de masse

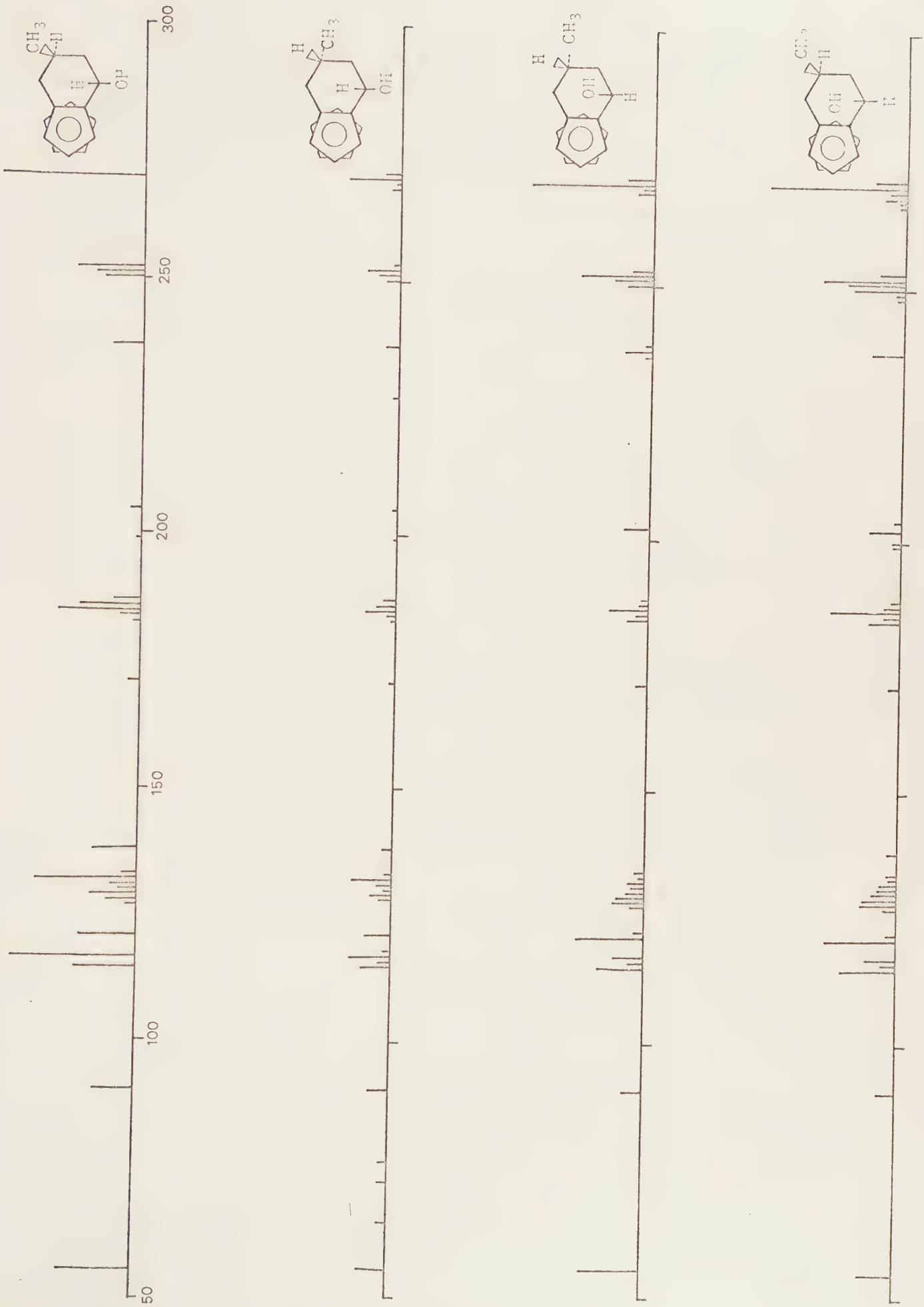


Figure 2 : Spectres de masse

Enfin, il apparait dans le spectre des alcools *exo* un pic à m/e 202. Ce pic pour lequel nous ne pouvons proposer ni structure ni genèse semble pourtant indiscutablement caractéristique du site *exo* car on retrouve son équivalent pour d'autres ferrocénocyclohexénols[5,20].

Spectroscopie infrarouge

L'étude par spectroscopie infrarouge des alcools et plus particulièrement l'étude de la vibration O-H permet de confirmer les configurations proposées pour les couples d'isomères *endo* et *exo*.

L'absorption caractéristique des groupes O-H apparaît entre 3540 et 3630 cm^{-1} [2,4a]. Les fréquences les plus faibles indiquent une liaison hydrogène avec l'atome de fer et sont caractéristiques des alcools *endo*. Les fréquences les plus élevées sont attribuées à un OH libre de toute association. Entre ces deux extrêmes il n'est pas possible de définir avec certitude une fréquence propre à la liaison hydrogène reliant l'oxygène au nuage d'électrons π des cycles.

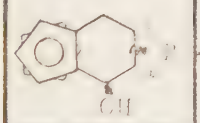
	R_2 endo		R_2 exo		R_3 endo		R_3 exo	
	OH endo	OH exo	OH endo	OH exo	OH endo	OH exo	OH endo	OH exo
R = CH_3	3545	3605	3565	3623	3567	3621	3554	3605
R = iPr	3545	3601	3561	3621	3568	3620	3550	3604
R = C_6H_5	3540		3560		3565	3622	3550	3605
R = H	3533	3605						

TABLEAU XIV

ν_{OH} cm^{-1} ; CCl_4 ; bande principale

L'examen du tableau XIV amène plusieurs remarques :

- les fréquences de vibration expérimentales sont nettement plus faibles pour les alcools *endo*. C'est toujours l'isomère élué le plus rapidement sur couche mince qui présente la fréquence d'absorption la plus faible.

- l'absorption due à l'hydroxyle varie avec la position du substituant sur le cycle orthocondensé mais semble être indépendante de la nature de ce substituant.

- si nous considérons les résultats relatifs aux quatre alcools obtenus à partir de deux cétones épimères, il apparaît que la fréquence de vibration de l'hydroxyle n'a jamais la même valeur pour ces quatre composés. Mais il apparaît une séquence systématique des fréquences pour toutes les familles.

- pour une position définie (*endo* ou *exo*) de l'hydroxyle les fréquences ν_{OH} des alcools présentant un substituant R *endo* en α sont voisines de celles des alcools présentant un substituant R *exo* en β.

- de même, il existe un parallélisme entre les fréquences caractéristiques des alcools présentant un substituant R *exo* en α et celles caractéristiques des alcools présentant un substituant R *endo* en β.

Ces deux dernières analogies s'interprètent facilement si l'on admet que les substituants sont toujours équatoriaux. Cette contrainte impose obligatoirement une conformation au cycle, donc un site défini du OH dans l'espace et à une analogie du site correspond une analogie de fréquence.

Nous verrons que les données RMN confirment ce point de vue.

Résonance magnétique nucléaire

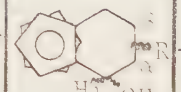
Les données physicochimiques que nous venons de présenter établissent sans ambiguïté le site *endo* ou *exo* de l'hydroxyle. De plus l'étude infrarouge a fait ressortir d'étroites similitudes entre différents isomères et a conduit à émettre l'hypothèse que les substituants sont probablement équatoriaux. L'utilisation de la résonance magnétique nucléaire permet de confirmer ces résultats et d'atteindre d'une façon définitive l'aspect conformationnel.

Les données RMN essentielles sont rassemblées dans le tableau XV.

Une remarque préliminaire importante s'impose si l'on se propose de comparer la valeur du glissement chimique des protons des différents alcools isomères. La position des signaux observés peut en effet varier en fonction de la concentration[21,5] sauf en ce qui concerne les protons H' du cycle non susbtitué. Les valeurs indiquées dans le tableau XV ont été obtenues à partir d'échantillons de même concentration (60 mg/cm^3).

. Attribution de la configuration *endo* ou *exo*

Une première analyse montre qu'il existe des différences systématiques entre les spectres de deux alcools épimères.

protons**		R_0 endo		R_1 exo		R_2 endo		R_3 exo	
		OH endo	OH exo	OH endo	OH exo	OH endo	OH exo	OH endo	OH exo
H'***	R = CH_3	4,25	4,08	4,20	4,05	4,12	3,97	4,12	4,00
	R = iPr	4,20	4,05	4,15	4,00	4,20	4,00	4,22	4,03
H_1	R = CH_3	t 4,02	s 4,58	t 3,77	d 4,65	dans H'	m 4,87	dans H'	m 5,02
	R = iPr	dans H'	m 4,60	dans H'	m 4,90	dans H'	m 4,95	dans H'	m 5,00
H cycle substitué	R = CH_3	dans H'	m 4,35 (1)*	dans H'	m 4,20 (2)*	dans H'	m 4,15 (2)*	dans H'	m 4,40 (1)*
	R = iPr	dans H'	m 4,35 (1)*	dans H'	m 4,20 (2)*	dans H'	m 4,15 (2)*	dans H'	m 4,40 (1)*
R	R = CH_3	s 1,10	s 1,18	d 1,12	d 1,08	d 1,02	m 1,02	1,02	1,0
	R = iPr	d 1,05 d 1,00	d 1,00 d 0,95	d 1,01 d 0,85	d 1,15 d 1,05	d 0,92	d 0,95	d 0,98 0,94	dd 0,98
O-H	R = CH_3	s 2,05	s 1,50	s 1,90	s 1,35	s 1,88	s 1,55	s 2,28	s 1,50
	R = iPr	s 2,08	d 1,25	d 1,82	d 1,40	1,95	s 1,53	s 2,32	s 1,50

* Le signal des autres protons du cycle substitué est confondu avec le signal des protons H'

** solvant $CDCl_3$; *d* : doublet ; *m* : multiplet ; *dd* : double doublet mal résolu ; δ en ppm.

*** H' = protons du cycle non substitué.

TABLEAU XV

RMN des alcools

Ainsi on observe un écart important dans le glissement chimique des protons H' du cycle cyclopentadiénique non substitué lié à la position *endo* ou *exo* de l'hydroxyle. L'origine de l'influence de l'hydroxyle sur les protons H' peut être recherchée dans l'anisotropie diamagnétique de l'oxygène, la possibilité d'effet électrostatique et l'existence de liaison hydrogène intramoléculaire qui modifie, en la diminuant, la distribution électronique du cyclopentadiényle non substitué.

Un hydroxyle sur un site *endo* entraîne un déplacement vers les champs faibles ($\Delta\delta \simeq 0{,}2$ ppm) du signal des protons H' par rapport à son isomère *exo*. Cette constatation déjà signalée par REICH-ROHRWIG et SCHLÖGL[21] se trouve vérifiée pour tous les couples d'alcools que nous avons isolés. Elle autorise sans ambiguïté l'attribution d'une configuration définie au carbone fonctionnel. Cette attribution est en accord avec celle que nous avons proposée en nous appuyant sur les autres données physicochimiques. La discrimination entre les isomères *endo* et *exo* peut également se faire en comparant les signaux des protons du cycle cyclopentadiénique substitué. Pour les alcools *exo* une partie de ces protons se différencient nettement de ceux du cycle non substitué. Pour les alcools *endo* il n'y a pas de différenciation apparente.

On constate enfin une différence notable dans le déplacement chimique du proton méthine H_1 et du proton hydroxylique. La variation observée est compatible avec la position *endo* ou *exo* attribuée à ces protons. Un proton situé en *exo*, donc au dessus du plan du cycle cyclopentadiénique, est blindé par rapport à un proton placé dans le volume compris entre les plans des cycles, c'est-à-dire en *endo*[22]. Cependant il faut remarquer que le passage du substituant carboné, porté par le cycle orthocondensé, d'un site *endo* à un site *exo* sur le même carbone sans modification de la configuration du carbone alcoolique, amène un déplacement du signal des différents protons cités ci-dessus. Cette différence qui ne peut s'expliquer en considérant la seule configuration relative des alcools s'interprète raisonnablement en proposant pour chacun d'eux une conformation privilégiée.

. Etude conformationnelle

Ferrocénocyclohexénols α-méthylés

La figure 3 représente les différentes conformations limites remarquables que l'on peut envisager au départ pour les quatre ferrocénocyclohexénols α-méthylés 1, 2, 3 et 4.

Le choix entre les deux conformations remarquables représentées dans chacun des cas s'appuie sur l'analyse des données RMN, en considérant essentiel-

lement :

- d'une part les valeurs des constantes de couplage entre les protons H_1 et H_2.

- d'autre part le déplacement chimique des protons H' du cycle non substitué.

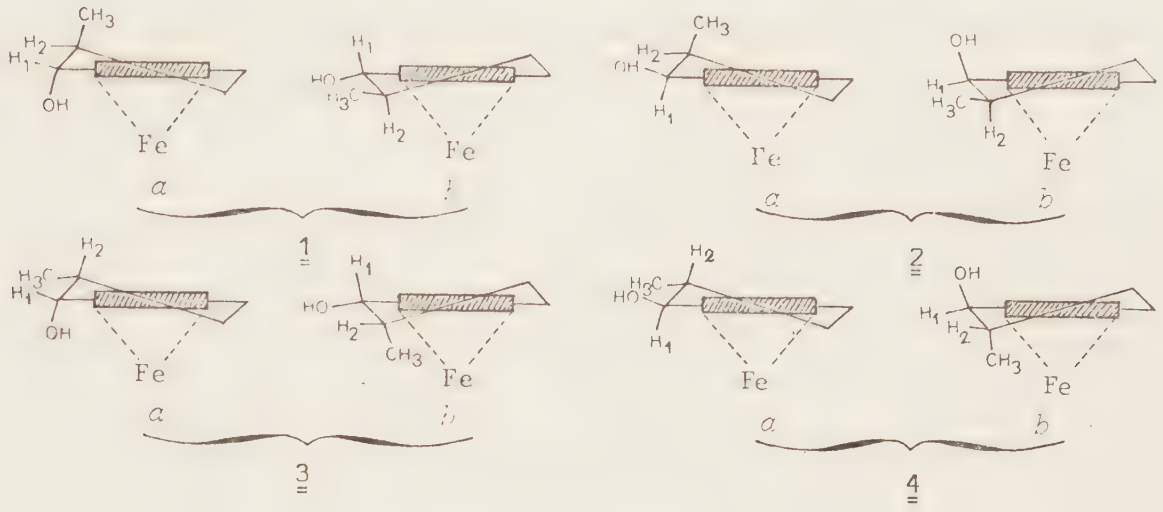


Figure 3

On remarque tout d'abord que la valeur de l'angle dièdre H_2-C-C-H_1 est de l'ordre de 60° pour les conformations 1a, 2a, 2b, 3a, 3b et 4b. Le même angle est voisin de 180° pour les conformations 1b et 4a.

On doit donc prévoir une constante de couplage faible pour la première série et forte pour la seconde (tableau XVI).

$J_{H_1H_2}$ (Hz)	1 (a b)	2 (a b)	3 (a b)	4 (a b)
prévisible	p* g*	p p	p p	g p
expérimental	7,5	3	3	7,5

* p : petit ; * g : grand

TABLEAU XVI

Constantes de couplage entre les protons H_1 et H_2

Expérimentalement les constantes de couplage sont respectivement : 3 Hz pour les alcools 2 et 3, 7,5 Hz pour les alcools 1 et 4.

On en conclut que les alcools 1 et 4 existent préférentiellement dans les conformations 1b et 4a mais on ne peut choisir entre les conformations a et b pour 2 et 3.

Pour faire ce choix, nous examinerons le déplacement chimique des protons H' du cycle non substitué (tableau XVII).

$\delta_{H'}$ (ppm)	1		2		3		4	
	a	b	a	b	a	b	a	b
prévisible	<4,20		4,08	<4,08	>4,20	4,20		<4,08
expérimental	4,20		4,05		4,25		4,08	

TABLEAU XVII

Déplacement chimique des protons H'

Pour les conformations b de 3 et 1 d'une part et a de 2 et 4 d'autre part, l'hydroxyle est toujours pseudo équatorial et l'on peut attendre un glissement chimique des protons H' analogue pour 1b et 3b d'une part et 2a et 4a d'autre part. Or les valeurs expérimentales obtenues sont différentes pour chacun des couples envisagés. Si l'on admet que le déblindage des protons H' du cyclopentadiényle non substitué sera d'autant plus important que l'hydroxyle sera proche de lui, la comparaison critique des résultats relatifs aux alcools 1 et 3 impose pour 3 la conformation 3a. De même, la comparaison des valeurs relatives à 2 et 4 impose pour 2 la conformation 2b.

Il apparaît donc que, quelle que soit la configuration *endo* ou *exo* du groupe hydroxyle, le méthyle est toujours *équatorial* dans les conformations retenues : 1b, 2b, 3a, 4a.

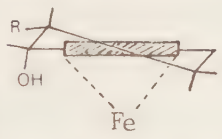
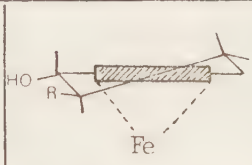
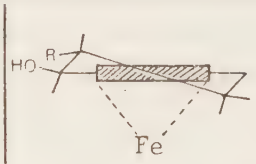
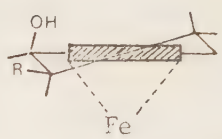
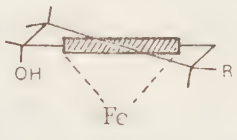
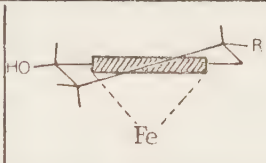
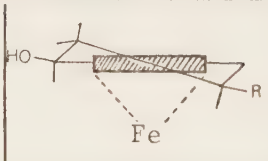
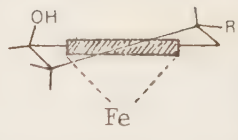
Ferrocénocyclohexénols α-isopropylés

La substitution de CH_3 par un groupement isopropyle produit un déblindage systématique de l'ordre de 0,2 ppm du proton H_1 et ce déblindage entraîne une conséquence "malheureuse" pour l'analyse des spectres des alcools *endo* :

le signal correspondant se trouve dans le massif des protons ferrocéniques. Néanmoins la valeur de la constante de couplage $J_{H_1H_2}$ mesurée pour les deux isomères OH *exo* est du même ordre de grandeur que celle observée pour leurs analogues méthylés.

Dans cette série l'attribution de la conformation privilégiée à chacun des alcools reposera essentiellement sur l'examen de la valeur du glissement chimique des protons H'.

La configuration relative de chacun des alcools étant établie, la séquence de variation observée impose pour l'hydroxyle une position définie soit pseudo équatoriale soit pseudo axiale et par voie de conséquence détermine la conformation du cycle orthocondensé. Ces conformations placent toujours le substituant carboné en position équatoriale comme le montre le tableau XVIII.

R				
CH_3	4,25* (3545)**	4,20 (3565)	4,08 (3605)	4,05 (3623)
iPr	4,20 (3545)	4,15 (3561)	4,05 (3601)	4,00 (3621)
R				
CH_3	4,18 (3554)	4,12 (3567)	4,00 (3605)	3,97 (3621)
iPr	4,22 (3550)	4,20 (3568)	4,03 (3604)	4,00 (3620)
C_6H_5	4,28 (3550)	4,20 (3565)	4,12 (3605)	4,06 (3622)

*$\delta_{H'}$ en ppm, $CDCl_3$; **ν_{OH} cm^{-1}, CCl_4.

TABLEAU XVIII

On voit que les données RMN obtenues pour la série α-isopropyle et les conclusions que ces résultats permettent de formuler sont parfaitement cohérentes avec les données et conclusions obtenues pour la série α-méthylée.

Pour montrer enfin la concordance entre les diverses données spectroscopiques, nous avons reporté en parallèle avec le $\delta_{H'}$, la valeur de la fréquence de vibration infrarouge ν_{OH} (tableau XVIII).

L'analogie dans l'évolution de ces différentes valeurs expérimentales apporte une confirmation supplémentaire aux conformations privilégiées. Elle autorise également à penser que la valeur du glissement chimique des protons H' est étroitement liée à la force des liaisons hydrogènes intramoléculaires qui existent dans de telles molécules.

Ferrocénocyclohexénols β-substitués

L'analyse critique des données RMN et infrarouge de cette série s'appuie au départ sur les renseignements fournis par l'étude de la série α :

- le déblindage des protons H' du cyclopentadiényle non substitué sera d'autant plus important que l'hydroxyle sera plus proche de lui ;
- la fréquence de vibration ν_{OH} sera d'autant plus faible que l'hydroxyle sera plus proche de l'atome de fer.

L'évolution des valeurs RMN et infrarouge obtenues pour les alcools β s'interprètent alors raisonnablement en fonction des conformations proposées dans le tableau XVIII.

Dans les conformations indiquées le substituant est toujours équatorial et il impose la conformation du cycle orthocondensé. Le substituant se situe donc, dans tous les cas, sensiblement au même endroit dans le domaine d'anisotropie du ferrocène et il en résulte que les écarts relevés entre les glissements chimiques des protons du substituant sont très faibles (tableau XV p.59).

Remarques

Les conformations retenues pour tous les alcools sont en bon accord avec celles que l'on pouvait normalement prévoir par l'examen des modèles moléculaires compte tenu des énergies conformationnelles des substituants OH et CH_3 ou $CH(CH_3)_2$, de l'énergie (éventuelle) de la liaison OH...Fe qui intervient dans certains cas et enfin des répulsions entre le squelette ferrocénique et le substituant alkyle. Nous nous bornerons, pour illustrer ce propos, à envisager les conformations particulières des ferrocénocyclohexénols β-méthylés.

On sait que les différences d'énergie entre les positions axiale et équatoriale d'un cyclohexane sont respectivement de 1,5-1,9 Kcal/mole pour le groupe méthyle et de l'ordre de 0,4-0,9 Kcal/mole pour le groupe OH[25]. Admettons que ces différences d'énergie sont du même ordre pour un cycle du type du cyclohexène.

L'examen des conformations limites qui sont représentées page 115 montre que :

. $\underline{\underline{11}}$a est favorisé par rapport à $\underline{\underline{11}}$b (position équatoriale pour CH_3 et liaison OH...Fe).

. $\underline{\underline{12}}$a est favorisé par rapport à $\underline{\underline{12}}$b (positions équatoriales pour CH_3 et OH).

. $\underline{\underline{13}}$b est favorisé par rapport à $\underline{\underline{13}}$a (positions équatoriales pour CH_3 et OH, perte de l'énergie de la liaison OH...Fe compensée par l'absence de répulsion $C_5H_5Fe-CH_3$ dans $\underline{\underline{13}}$b).

. $\underline{\underline{14}}$b est favorisé par rapport à $\underline{\underline{14}}$a (position équatoriale du CH_3 et absence de répulsion $C_5H_5Fe-CH_3$).

La recherche, à partir des mêmes prémisses, de la conformation privilégiée de toutes les autres familles d'alcools, conduit évidemment à retenir une position toujours équatoriale pour le substituant.

La lecture du tableau XV page 59 amène une autre remarque générale : la valeur du glissement chimique des protons du cycle cyclopentadiénique non substitué semble dépendre de la nature du substituant carboné. La relation mathématique empirique proposée par REICH-ROHRWIG et SCHLÖGL[21]

$$\delta_{H'} = 4,00 + 0,1\ (1-\cos\phi)\ ppm$$

qui ignore cette dépendance n'est donc pas susceptible de généralisation. Il faut d'ailleurs préciser à ce point de vue que le choix de l'angle ϕ, formé par la liaison C-OH et l'axe perpendiculaire aux noyaux cyclopentadiéniques et passant par l'atome de fer, comme variable semble être tout à fait arbitraire.

A l'ensemble des données qui figurent dans ce chapitre, il convient d'ajouter celles relatives aux alcools analogues portant un substituant tertiobutyle[26]. Les données relatives à ces composés traduisent le même type d'évolutions en particulier dans les valeurs de $\delta_{H'}$ et ν_{OH} et elles conduisent également à placer le substituant sur un site équatorial.

En conclusion, les études physicochimiques que nous avons présentées apportent des résultats qui permettent de fixer sans ambiguïté la géométrie d'un hydroxyle porté par un cycle orthocondensé et les conformations globales des diverses molécules.

PARTIE EXPERIMENTALE

CONDITIONS EXPERIMENTALES

- Les données IR sont relatives à des solutions dans le tétrachlorure de carbone. L'appareil utilisé est un appareil Beckman type IR 7.

- Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Jeol (60 MHz) dans le deutériochloroforme (référence interne : tétraméthylsilane). L'addition de D_2O à cette solution nous a permis de mettre en évidence les signaux du proton hydroxylique.

- Le spectrographe de masse est un appareil Varian MAT CH 5 à simple focalisation magnétique (température de source 250°C, énergie 70 eV).

REDUCTION DES CETONES PAR $LiAlH_4$

Une solution de 2 millimoles de cétone dans 40 cm^3 d'éther anhydre est versée par fractions dans une suspension agitée de 4 millimoles de $LiAlH_4$ dans 20 cm^3 du même solvant.

L'agitation est maintenue à température ambiante pendant environ une heure (l'évolution de la réaction est contrôlée par chromatoplaque) puis on ajoute 50 cm^3 d'éther saturé d'eau. On verse ensuite dans l'eau, lave, sèche et évapore la phase organique.

Le mélange d'alcools obtenu est ensuite soumis à une chromatographie sur colonne d'acide silicique avec le mélange benzène-pentane-éther 4/4/1,5 comme éluant. Deux fractions apparaissent et se séparent très nettement. L'alcool *endo* est toujours élué en tête de colonne.

REDUCTION DES CETONES PAR KBH_4

A une solution de 2 millimoles de cétone dans 50 cm^3 de méthanol, on ajoute 20 millimoles d'hydroborure de potassium dans 10 cm^3 d'eau et on maintient une agitation magnétique vigoureuse. L'évolution de la réaction est contrôlée par chromatoplaque. On verse dans l'eau, neutralise par l'acide chlorhydrique et

extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée, séchée puis évaporée. La séparation des alcools est effectuée sur colonne d'acide silicique avec l'éluant ternaire indiqué ci-dessus.

°°°

Les produits de réduction des cétones 5 à 8, R = CH_3 sont des composés cristallisés jaunes.

cétone 5 : - *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (endo)* F = 101° (pentane). ν_{OH} = 3565 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,20 ppm.

Analyse $C_{15}H_{18}OFe$

Calc. % :	C 66,69	H 6,71	Fe 20,68
Tr. % :	66,31	6,66	20,51

- *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (exo)* F = 110° (pentane). ν_{OH} = 3623 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,05 ppm.

Analyse

Tr. % :	C 66,92	H 6,63	Fe 20,83

cétone 6 : - *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (endo) cyclohexène-2 ol-1 (endo)* F = 49° (pentane). ν_{OH} = 3545 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,25 ppm.

Analyse

Tr. % :	C 66,53	H 6,71	Fe 20,68

- *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (endo) cyclohexène-2 ol-1 (exo)* F = 130° (pentane). ν_{OH} = 3605 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,08 ppm.

Analyse

Tr. % :	C 66,57	H 6,66	Fe 20,65

cétone 7 : - *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (endo)* F = 55° (pentane). ν_{OH} = 3554 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,18 ppm

Analyse

Tr. % :	C 66,65	H 6,59	Fe 20,68

- *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (exo)* F = 106° (hexane). ν_{OH} = 3605 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,00 ppm.

Analyse

Tr. % :	C 66,64	H 6,96	Fe 21,18

cétone 8 : - *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (endo) cyclohexène-2 ol-1 (endo)* F = 72° (pentane). ν_{OH} = 3567 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,12 ppm.

Analyse

Tr. : C 66,71 H 6,85 Fe 20,81

- *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (endo) cyclohexène-2 ol-1 (exo)* F = 116° (hexane). ν_{OH} = 3621 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 3,97 ppm.

Analyse

Tr. : C 66,97 H 6,86 Fe 20,51

°°°

Au départ des cétones 5 à 8, R = $CH(CH_3)_2$ on isole les alcools suivants :

cétone 5 : - *ferrocéno-2,3 isopropyl-6 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (endo)* cristaux jaunes, F = 58° (pentane). ν_{OH} = 3561 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,15 ppm.

Analyse $C_{17}H_{22}OFe$

Calc. % :	C 68,47	H 7,43	Fe 18,73
Tr. % :	68,33	7,59	18,76

- *ferrocéno-2,3 isopropyl-6 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (exo)* cristaux jaunes, F = 110° (pentane). ν_{OH} = 3621 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,00 ppm.

Analyse

Tr. % : C 68,62 H 7,60 Fe 18,50

cétone 6 : - *ferrocéno-2,3 isopropyl-6 (endo) cyclohexène-2 ol-1 (endo)* cristaux jaunes, F = 70° (pentane). ν_{OH} = 3545 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,20 ppm.

Analyse

Tr. % : C 68,35 H 7,76 Fe 18,57

- *ferrocéno-2,3 isopropyl-6 (endo) cyclohexène-2 ol-1 (exo)* cristaux jaunes, F = 130° (hexane). ν_{OH} = 3601 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,05 ppm.

Analyse

Tr. % : C 68,48 H 7,35 Fe 18,64

cétone 7 : - *ferrocéno-2,3 isopropyl-5 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (endo)* cristaux jaunes, F = 50° (pentane). ν_{OH} = 3550 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,22 ppm.

Analyse

Tr. % : C 68,54 H 7,50 Fe 18,60

- *ferrocéno-2,3 isopropyl-5 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (exo)* cristaux jaunes, F = 96° (pentane). ν_{OH} = 3604 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,03 ppm.

Analyse

Tr. % : C 68,47 H 7,37 Fe 19,01

cétone 8 : - *ferrocéno-2,3 isopropyl-5 (endo) cyclohexène-2 ol-1 (endo)* huile jaune. ν_{OH} = 3568 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,20 ppm.

Analyse

Tr. % : C 68,51 H 7,48 Fe 18,81

- *ferrocéno-2,3 isopropyl-5 (endo) cyclohexène-2 ol-1 (exo)* cristaux jaunes, F = 83° (pentane). ν_{OH} = 3620 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,00 ppm.

Analyse

Tr. % : C 68,34 H 7,47 Fe 18,98

°°°

Réduction de la cétone 7, R = C_6H_5. La séparation des alcools est effectuée par chromatographie (éluant : pentane-éther 5/2).

- *ferrocéno-2,3 phényl-5 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (endo)* F = 132° (pentane). ν_{OH} = 3550 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,28 ppm.

- *ferrocéno-2,3 phényl-5 (exo) cyclohexène-2 ol-1 (exo)* F = 112° (pentane). ν_{OH} = 3605 cm^{-1}, $\delta_{H'}$ = 4,12 ppm.

Les spectres de masse de ces composés sont compatibles avec les structures attribuées ($M^{+\cdot}$ = 332).

PASSAGE D'UN ALCOOL OH *endo* A SON ISOMERE OH *exo*

a) la solvolyse du dérivé acétylé de l'alcool *endo* a été conduite en utilisant le mode opératoire préconisé par HILL et RICHARDS [2b].

b) épimérisation sous l'action du chlorure d'aluminium :

On mélange, à 0°, 0,2 g d'alcool OH *endo* dans 10 cm^3 d'éther anhydre à une suspension de 0,2 g de chlorure d'aluminium dans 10 cm^3 du même solvant. On agite quelques secondes et verse sur de l'eau glacée. Les extraits éthérés, lavés, sont séchés très rapidement et immédiatement chromatographiés sur kieselgel Merck 7734 (éluant : pentane-éther 5/2). L'alcool OH *exo* attendu est récupéré par évaporation de la fraction de queue.

(1) D.S. TRIFAN et R. BACSKAI, *Tetrahedron Letters*, 1960, 13, 1.

(2) *a)* D.S. TRIFAN et R. BACSKAI, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, 82, 5010 ;
b) E.A. HILL et J.H. RICHARDS, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, 83, 3840 et 4216.

(3) P. DIXNEUF et R. DABARD, *Bull. Soc. chim.*, 1972, p. 2847.

(4) *a)* H. FALK et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1965, 96, 266 et 1065.
b) S.G. COTTIS, H. FAKL et K. SCHLÖGL, *Tetrahedron Letters*, 1965, p. 2857.

(5) M. LE PLOUZENNEC, *Thèse*, Rennes, 1971.

(6) J.C. RICHER, *J. org. Chem.*, 1965, 30, 324.

(7) *a)* M. CHEREST, H. FELKIN et N. PRUDENT, *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 2199 ;
b) M. CHEREST et H. FELKIN, *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 2205.

(8) D.C. AYRES, D.N. KIRK et R. SAWDAYE, *J. chem. Soc.*, B, 1970, p. 505.

(9) D.N. KIRK, *Tetrahedron Letters*, 1969, p. 1727.

(10) G.J. KARABATSOS, C. ZIOUDROU et I. MOUSTAKALI, *Tetrahedron Letters*, 1972, p. 5289

(11) E.L. ELIEL et Y. SENDA, *Tetrahedron*, 1970, 26, 2411.

(12) *a)* P. GENESTE, G. LAMATY et J.P. ROQUE, *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 5011 ;
b) P. GENESTE, G. LAMATY, C. MOREAU et J.P. ROQUE, *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 5015.

(13) *a)* D.C. WIGFIELD et D.J. PHELPS, *Chem. Commun.*, 1970, p. 1152 ;
b) D.C. WIGFIELD et D.J. PHELPS, *Canadian Journal of Chemistry*, 1972, 50, 388.

(14) J.M. CENSE, *Tetrahedron Letters*, 1972, p. 2153.

(15) M. CAIS et M.S. LUPIN, *Advances in Organometallic Chemistry*, F.G.A. STONE et R. WEST, Academic Press, New York, 1970, vol. 8, p. 211.

(16) J.D. MORRISSON et H.S. MOSHER, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffts, New Jersey, 1971, p. 123.

(17) R.E. DAVIS et J.A. GOTTBRATH, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, 84, 895.

(18) B. RICKBORN et M.T. WUESTHOFF, *J. amer. chem. Soc.*, 1970, 92, 6894.

(19) B. GAUTHERON et J. TIROUFLET, *C.R. Acad. Sci.*, 1967, 265, 273.

(20) *a)* H. EGGER, *Monatsh. Chem.*, 1966, 97, 602 ; *b)* H. EGGER et H. FALK, *Monatsh. Chem.*, 1966, 97, 1590 ; *c)* H. EGGER et H. FALK, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 437.

(21) P. REICH-ROHRWIG et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1968, 99, 2195.

(22) T.D. TURBITTet W.E. WATTS, *Tetrahedron*, 1972, 28, 1227.

(23) D. VARECH et J. JACQUES, *Tetrahedron Letters*, 1973, p. 4443.

(24) C. ALVAREZ-IBARRA, F. FERNANDEZ-GONZALEZ, A. GARCIA-MARTINEZ, R. PEREZ-OSSORIO, et M.L. QUIROGA, *Tetrahedron Letters*, 1973, p. 2715.

(25) E.L. ELIEL, *Stereochemistry of carbon compounds*, Mc Graw-Hill Book Company Inc. New-York, 1962, p. 236.

(26) J.P. LETOURNEUX, R. BROUSSIER et B. GAUTHERON, *résultats à paraître*.

DEUXIÈME PARTIE

CONFIGURATIONS ABSOLUES DES FERROCENOCYCLOHEXENONES α OU β-METHYLEES OPTIQUEMENT ACTIVES ET DES ALCOOLS DERIVES

GENERALITES*

L'étude systématique des ferrocénocyclohexénones α ou β-substituées racémiques et des alcools qui en dérivent a mis en évidence un certain nombre de voies indépendantes pour atteindre la stéréochimie *relative* des divers éléments chiraux de ces composés.

En conséquence, l'attribution d'une structure *absolue* aux formes énantiomères peut être faite par la détermination de la configuration absolue d'un seul élément d'asymétrie.

Cet objectif peut être atteint de différentes façons :

1. détermination, par dégradation, de la configuration absolue du carbone asymétrique des acides précurseurs ;

2. détermination de la chiralité plane par corrélation de propriétés chiroptiques ;

3. détermination de la configuration absolue du carbone alcoolique des alcools secondaires par la méthode de HOREAU.

Il est raisonnable d'admettre que la concordance des résultats obtenus par ces différentes approches permettra d'atteindre les configurations absolues avec une forte probabilité d'exactitude.

---

* Nous utiliserons respectivement les sigles Rp (ou Sp) et Rc (ou Sc) pour définir les divers éléments chiraux qui apparaissent dans les structures absolues que nous avons établies. L'indice p est relatif à la chiralité plane (ou ferrocénique) et les sigles Rp ou Sp définissent le sens d'enroulement du cycle ortho-condensé. L'indice c est relatif aux centres de chiralité sur un carbone latéral.

C'est effectivement la similitude des conclusions obtenues par deux approches différentes, 2 et 3 d'une part, 1 et 2 d'autre part, qui a conduit FALK et SCHLÖGL à attribuer une configuration absolue définie respectivement aux deux ferrocénocyclohexénones optiquement actives et aux quelques dérivés α ou β phénylés que ces auteurs ont isolés.

Pour accroître la probabilité d'exactitude des conclusions, nous avons envisagé simultanément l'utilisation des trois possibilités qui nous étaient offertes.

Cette étude, effectuée sur les ferrocénocyclohexénones α ou β-méthylées optiquement actives et les alcools dérivés, nous a conduit à un résultat surprenant : les conclusions des trois approches étaient apparemment contradictoires (la configuration absolue, pour les alcools α-méthylés, déduite de la règle de HOREAU était opposée à celle établie par les voies 1 et 2).

Cette discordance remettait donc en cause les travaux précédemment discutés. Elle obligeait la recherche d'une nouvelle voie d'accès à la configuration absolue.

L'analyse cristallographique pouvait seule donner le repère indiscutable recherché. Les anomalies citées nous ont alors naturellement conduit à préciser les limites d'utilisation des méthodes de détermination de configurations absolues par l'étude des propriétés chiroptiques et l'application de la méthode de HOREAU en série métallocénique.

Nous verrons que les anomalies apparentes constatées s'interprètent logiquement en envisageant l'existence de conformations privilégiées pour les alcools. Il apparaitra finalement que la méthode de HOREAU fournit dans ce cas des renseignements utilisables pour préciser la conformation des ferrocénocyclohexénols secondaires optiquement actifs et que l'aspect configurationnel habituellement envisagé est indissociable de l'aspect conformationnel.

Le *premier chapitre* de cette seconde partie décrit la synthèse des composés optiquement actifs.

Dans le *deuxième chapitre* nous aborderons l'étude de l'attribution des configurations absolues (corrélations chimiques, étude cristallographique, données chiroptiques).

Le *dernier chapitre* est consacré plus particulièrement à l'étude des résultats du dédoublement cinétique selon HOREAU.

CHAPITRE I

SYNTHESE DES FERROCENOCYCLOHEXENONES α OU β-METHYLEES OPTIQUEMENT ACTIVES

Au début de notre travail, les essais tentés pour accéder à des dérivés ferrocéniques homopontés optiquement actifs apparaissaient assez disparates. En 1959 la ferrocénocyclohexénone avait été dédoublée à l'aide de la (-)menthylhydrazide[1] et certains dérivés phénylés de cette cétone ont été obtenus par FALK et SCHLÖGL[2] soit par dédoublement du dérivé carbonylé β *endo* phénylé, soit par cyclisation de l'acide γ-ferrocényl α-phénylbutyrique optiquement actif (réactif de dédoublement : (-)phényléthylamine). Les auteurs cités n'obtiennent qu'une seule des deux formes actives attendues.

Compte-tenu de l'analogie qui existe dans la préparation des cyclohexénones α ou β-substituées et de leurs dérivés il convenait de rechercher une technique permettant d'accéder à toutes les formes actives des deux séries à partir de composés, isomères de constitution, présentant les mêmes groupements fonctionnels.

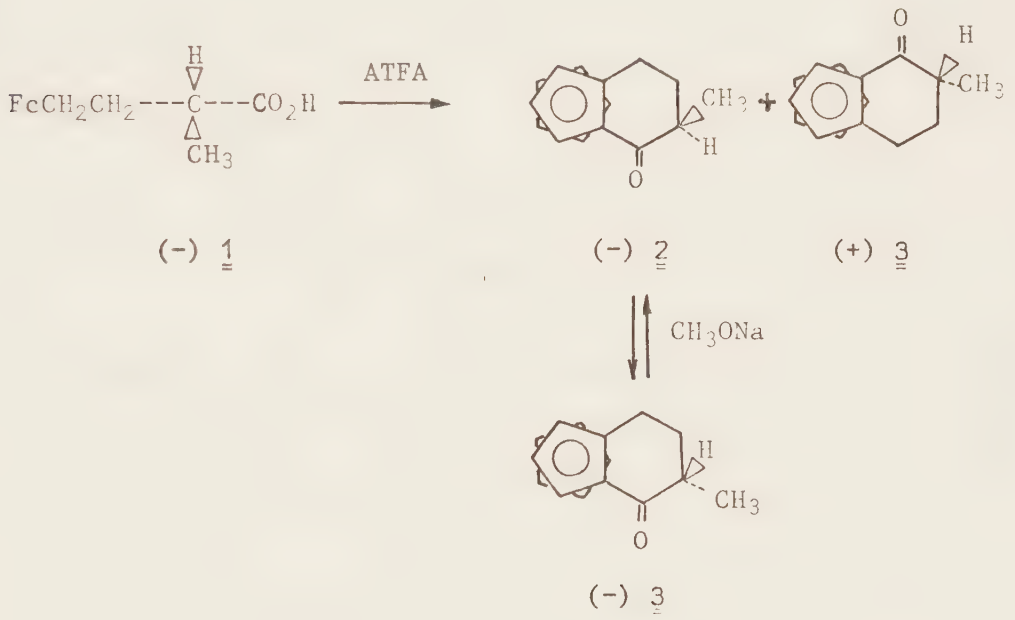
Les acides β-ferrocénoyl α ou β-méthylpropioniques, issus de la condensation de l'anhydride méthylsuccinique sur le ferrocène, peuvent constituer le point de départ des synthèses en série active si les transformations ultérieures ne modifient pas la configuration du centre d'asymétrie créé dans le dédoublement.

Ces acides cétones racémiques sont dédoublés par l'intermédiaire de l'α-phényléthylamine active. Des recristallisations successives du mélange des sels diastéréoisomères permettent d'isoler un sel dont le pouvoir rotatoire n'évolue pas en fonction des recristallisations et dont la coupure donne l'un des antipodes de l'acide. L'inverse optique peut généralement être récupéré dans les eaux-mères de recristallisation en les traitant par l'amine énantiomère.

L'acide β-ferrocénoyl β-méthylpropionique a pu être dédoublé également par l'intermédiaire des sels de brucine. Par contre, si on essaie le dédoublement de l'isomère α-méthylé par la brucine, nous n'avons pas réussi à obtenir des sels diastéréoisomères cristallisés. Nous avons mis à profit cette différence de comportement entre la série β-méthylée et la série α-méthylée pour séparer directement le composé β de son isomère α dans le mélange brut obtenu lors de la synthèse selon Friedel et Crafts. Pour mener au mieux cette séparation la quantité de brucine doit être en léger excès par rapport à la quantité d'acide β-méthylé présente dans le mélange.

La réduction selon CLEMMENSEN des acides β-ferrocénoyl α ou β-méthylpropioniques conduit finalement aux acides γ-ferrocényl α ou β-méthylbutyriques optiquement actifs.

CYCLISATION DES ACIDES (+) et (-) γ-FERROCENYL α-METHYLBUTYRIQUES



L'étude effectuée en série racémique a montré que la cyclisation par l'anhydride trifluoroacétique conduisait à deux cétones diastéréoisomères. En série active la stéréochimie absolue de l'acide précurseur (-)1 (ou son énantiomère) impose le sens d'enroulement du cycle orthocondensé et on accède par cyclisation à (-)2 et (+)3 (ou leurs énantiomères). Ces cétones sont épimérisables ; par exemple, l'énolisation de (-)2 dans le méthylate de sodium permet d'isoler (-)3.

Nous avons discuté dans la première partie de notre travail la stéréochimie de la réaction de cyclisation de la forme racémique de (-)1 : en tenant compte des données de la littérature[2,3], on était conduit à penser que l'on isolait, dans les conditions de la réaction, à partir de (-)1, les deux cétones (-)2 et (-)3.

La comparaison critique des pouvoirs rotatoires des produits obtenus soit au cours de la réaction de cyclisation soit dans la réaction d'équilibration oblige à rejeter cette conclusion.

pureté optique (-) 1	conditions opératoires	cyclisation		équilibration de (-)2	
		cétone 2	cétone 3	cétone 3	cétone 2
85 %	ATFA, CH_2Cl_2 eb.	- 445°*	+ 100°	- 560°	- 445°
75 %	ATFA, CH_2Cl_2 -10°	- 390°**	+ 315°	- 495°	- 390°
75 %	APP, 25°, 100 h	- 250°	- 150°		

rendement pondéral : *82 %, **95 % (3)

TABLEAU I

Pouvoirs rotatoires à 589 nm

Le tableau I indique des résultats caractéristiques à ce point de vue. Il indique les pouvoirs rotatoires des deux fractions cétoniques isolées lors de la cyclisation d'une part, et par équilibration de la cétone (-)2 d'autre part. Les deux réactions conduisent à la même cétone (-)2 mais on voit que la fraction qui contient la cétone 3 a une composition très différente. Non seulement la pureté optique apparait différente mais l'excès énantiomérique n'est pas de même nature puisque les pouvoirs rotatoires lus changent de signe.

On peut raisonnablement en tirer les conclusions suivantes : la cyclisation n'est pas totalement stéréosélective et le diastéréoisomère *endo* 3 obtenu résulte à la fois de la cyclisation de (-)1 et, pour une part moins importante, de l'épimérisation de (-)2 puisque l'excès énantiomérique est en faveur de (+)3.

Le but essentiel de notre travail était la préparation des formes actives des cétones possédant le plus haut degré de pureté optique c'est à dire au moins celui de l'acide précurseur. Seule la cétone α-méthylée en *exo* obtenue au

cours de la cyclisation par l'anhydride trifluoroacétique et l'épimère de même chiralité métallocénique résultant du traitement par l'alcoolate semblent remplir cette condition. Nous justifions par la suite ces conclusions.

Les résultats que nous venons d'exposer ont été confirmés à de nombreuses reprises aussi bien en effectuant la cyclisation au départ de l'acide (-)1 que de son énantiomère et pour différents degrés de pureté optique de ces acides. Nous avons cependant constaté une dispersion notable dans les valeurs du pouvoir rotatoire, c'est à dire dans la pureté optique, de l'isomère CH_3 *endo* formé. Cette dispersion est imputable vraisemblablement à des différences dans les conditions opératoires : vitesse d'introduction du réactif, concentrations, durée de l'expérience. Nous n'avons pu mettre au point une technique permettant de déterminer avec précision la proportion relative des deux cétones diastéréoisomères pour déceler des variations en fonction des conditions expérimentales. Cette impossibilité rend illusoire la détermination rigoureuse du taux de stéréosélectivité lors de la cyclisation sur la base de la pureté optique de la cétone CH_3 *endo* obtenue. Il apparaît néanmoins clairement que la détermination *pondérale* de la proportion relative des deux cétones 2 et 3 faite en série racémique *ne traduit pas le taux réel de stéréosélectivité de la réaction de cyclisation*.

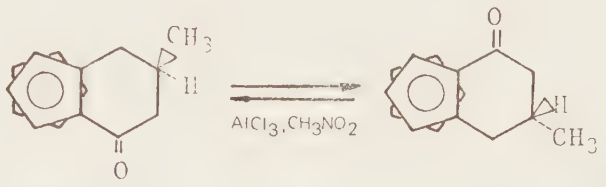
La recherche de conditions opératoires optimums nous a conduit à reprendre le travail de GAUTHERON et DABARD[3] qui ont mis en évidence la variation de la proportion des deux cétones obtenues avec la nature de l'agent cyclisant et la température de la réaction. Les données expérimentales reportées au tableau I montrent qu'un abaissement de température diminue la vitesse de transformation de la cétone CH_3 *exo* en cétone CH_3 *endo*. Elles permettent d'affirmer que la réaction en présence d'acide polyphosphorique, plus lente, s'effectue dans un milieu favorable à l'équilibration et tend à conduire au mélange thermodynamique. La racémisation qui opère dans ce cas nous a conduit à rejeter l'utilisation de cet agent de cyclisation.

CYCLISATION DES ACIDES (+) et (-) γ-FERROCENYL β-METHYLBUTYRIQUES

(+) 4 (-) 5 (+) 6

La cyclisation diastéréogène de l'acide β-substitué (+)4 (ou son énantiomère) n'est plus susceptible d'être perturbée par une isomérisation de l'un des diastéréoisomères formés.

La relation de diastéréoisomérie, imposée par l'asymétrie de l'acide précurseur, qui existe entre (-)5 et (+)6 se vérifie si l'on soumet (-)5 ou (+)6 à l'action du chlorure d'aluminium dans le nitrométhane.



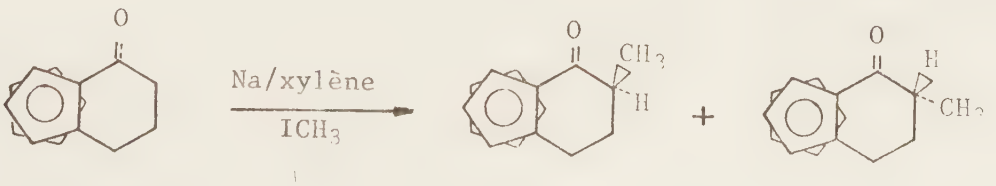
(-) 5 (+) 6

Cette transformation résulte très probablement d'une rupture fer-anneau cyclopentadiénique substitué[4,5]. Cette rupture est suivie d'une recombinaison qui inverse la chiralité métallocénique sans qu'aucune modification n'affecte le centre d'asymétrie carbonée.

PURETE OPTIQUE DES COMPOSES ACTIFS ISOLES

Au cours du dédoublement des acides β-ferrocénoyl α ou β-méthylpropioniques nous avons admis que la pureté optique maximum était atteinte lorsque la déviation du sel diastéréoisomère restait constante après des recristallisations répétées et que les deux antipodes optiques présentaient des pouvoirs rotatoires du même ordre de grandeur en valeur absolue.

Une détermination plus rigoureuse de la pureté optique a été rendue possible par l'établissement d'une corrélation chimique entre la ferrocénocyclohexénone dextrogyre (ou lévogyre) de pureté optique connue[6] et les cétones α-méthylées issues des acides β-ferrocénoyl α-méthylbutyriques optiquement actifs.



(+) 20 (+) 2 (+) 3

La comparaison des pouvoirs rotatoires des cétones obtenues par ces différentes voies a montré que les acides que nous avons dédoublés présentaient une pureté optique voisine de 100 % et que la cétone majoritaire 2 obtenue dans la cyclisation des énantiomères de l'acide γ-ferrocényl α-méthylbutyrique n'avait subi aucune racémisation pendant la réaction.

Le contrôle de la pureté optique des cétones β-méthylées a été effectué en identifiant les carbures obtenus en réduisant les cétones des deux séries α et β-substituées (tableau II) et en comparant les pouvoirs rotatoires.

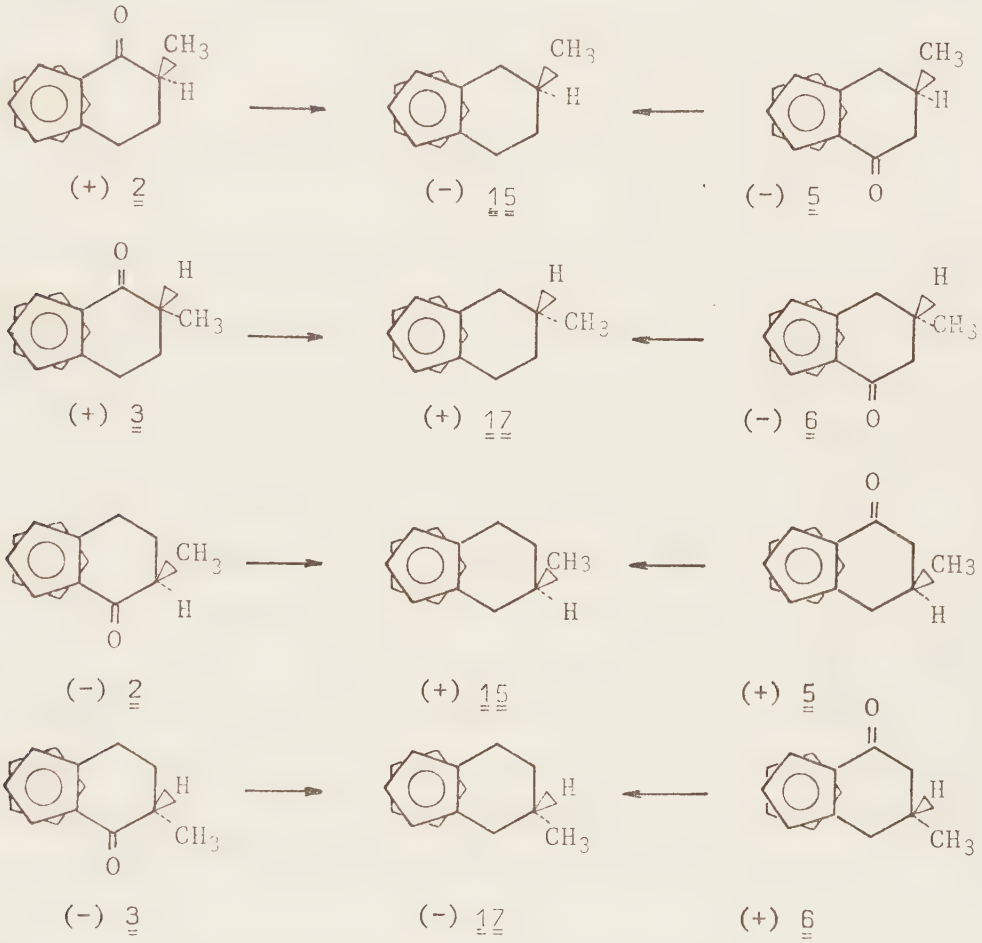


TABLEAU II

L'homogénéité des rotations observées pour ces produits, préparés indépendamment à partir de deux dérivés actifs différents, est un critère supplémentaire permettant d'affirmer que nous avons atteint dans tous les cas une pureté optique voisine de 100 %.

Cette corrélation chimique univoque permet par ailleurs de prévoir la possibilité d'atteindre les configurations absolues de tous les dérivés obtenus si l'on connait une seule d'entre elles. Nous développerons ce point particulier dans le chapitre suivant.

PARTIE EXPERIMENTALE

CONDITIONS EXPERIMENTALES

Les pouvoirs rotatoires sont déterminées à l'aide d'un Quick polarimètre Roussel-Jouan. Les mesures, sauf indication contraire, ont été effectuées à 25°C à l'aide d'une cellule de 0,5 dm sur des solutions dans 5 ml de chloroforme. Les concentrations sont exprimées en g/l.

DEDOUBLEMENT DES ACIDES β-FERROCENOYLPROPIONIQUES SUBSTITUES

Acides β-ferrocénoyl α-méthylpropioniques optiquement actifs.

L'acide cétone racémique est dédoublé par l'intermédiaire des sels d'α-phényléthylamine optiquement active. Une solution de 0,05 mole d'acide (15 g) en solution dans 400 cm^3 d'éther anhydre est traitée par 0,05 mole (6,05 g) de (-)α-phényléthylamine diluée par 20 cm^3 du même solvant. On abandonne pendant 8 h à la température du laboratoire et l'on filtre le précipité formé ; on isole ainsi 13,5 g de sel d'amine lévogyre : $[\alpha]_D = -8,5°$ (CH_3OH). Les eaux-mères de filtration sont acidifiées et permettent de récupérer 6 g d'acide dextrogyre partiellement dédoublé ($[\alpha]_D = +42°$). Cet acide traité dans les conditions indiquées ci-dessus par l'amine dextrogyre, abandonne environ 7 g de sel dextrogyre $[\alpha]_D = +15,5°$ (CH_3OH). A l'issue de cinq recristallisations successives dans l'acétonitrile (ou benzène-hexane 1/1) on obtient les sels $[\alpha]_D = -21,5°$ (5g) et $[\alpha]_D = +23°$ (3,5 g) qui, par acidification, conduisent respectivement aux acides énantiomères :

Acide β-ferrocénoyl α-méthylpropionique lévogyre $[\alpha]_D = -104°$ (C = 2), F = 140°.

Analyse $C_{15}H_{16}O_3Fe$

Calc. % :	C 60,03	H 5,37	Fe 18,66
Tr. % :	59,92	5,40	18,40

Enantiomère dextrogyre $[\alpha]_D = +105°$ (C = 2,3), F = 139°.

Analyse $C_{15}H_{16}O_3Fe$

Tr. % :	C 60,14	H 5,33	Fe 18,37

Acides β-ferrocénoyl β-méthylpropioniques optiquement actifs.

a) Sels d'α-phényléthylamine optiquement active. Le mode opératoire est identique à celui décrit ci-dessus : l'acide cétone racémique est traité par la (-) α-phényléthylamine. L'acide dextrogyre partiellement dédoublé, récupéré après acidification des premières eaux-mères de filtration est traité par l'amine dextrogyre.

Les recristallisations successives des mélanges de sels diastéréoisomères sont faites dans l'acétonitrile ou le benzène. On obtient finalement les sels $[\alpha]_D = -23°$ (CH_3OH) et $[\alpha]_D = +23°$ (CH_3OH) qui, par acidification, conduisent respectivement aux acides énantiomères :

Acide β-ferrocénoyl β-méthylpropionique lévogyre $[\alpha]_D = -175°$ (C = 2,2) F = 132-134°.

Analyse $C_{15}H_{16}O_3Fe$

Tr. % : C 60,06 H 5,69

Enantiomère dextrogyre $[\alpha]_D = +173°$ (C = 2,4), F = 128-130°.

Analyse

Tr. % : C 60,06 H 5,14

b) Sels de brucine. 15 g du mélange d'acides cétones, obtenus par condensation de l'anhydride méthylsuccinique sur le ferrocène, dissous dans 500 cm^3 d'éther anhydre et 30 cm^3 d'alcool éthylique, sont traités par une solution de 9,4 g de brucine dans 30 cm^3 d'alcool éthylique. On abandonne 24 h à 0°C et l'on filtre le précipité formé.

Le filtrat est évaporé à sec, repris par du chlorure de méthylène. La solution obtenue est extraite plusieurs fois par une solution de potasse à 10 %. On acidifie, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore la phase organique. On récupère l'acide β-ferrocénoyl α-méthylpropionique qui est purifié par recristallisation dans le mélange éther anhydre-éther de pétrole.

Le précipité des sels de brucine est recristallisé plusieurs fois dans le mélange acétone-hexane 35/8 jusqu'à pouvoir rotatoire constant $[\alpha]_D = -75°$ (CH_3OH) et conduit, après coupure, à l'acide β-ferrocénoyl β-méthylpropionique lévogyre. L'énantiomère dextrogyre est récupéré dans les eaux-mères des recristallisations précédentes mais n'est pas totalement dédoublé. On peut achever le dédoublement de ces acides cétones en traitant chaque énantiomère par l'α-phényléthylamine de même signe.

ACIDES γ-FERROCENYLBUTYRIQUES SUBSTITUES OPTIQUEMENT ACTIFS

Une réduction des acides précédents selon CLEMMENSEN permet d'effectuer les transformations suivantes :

Série α-méthylée.

acide - 104° → *acide γ-ferrocényl α-méthylbutyrique dextrogyre* (+)$\underline{1}$
$[\alpha]_D = +14°$ (C = 3,5), F = 60-62°.

acide + 103° → *acide γ-ferrocényl α-méthylbutyrique lévogyre* (-)$\underline{1}$
$[\alpha]_D = -13°$ (C = 3,5), F = 62-64°.

Série β-méthylée.

acide - 175° → *acide γ-ferrocényl β-méthylbutyrique dextrogyre* (+)$\underline{4}$
$[\alpha]_D = +16°$ (C = 4,1), F = 63°.

acide + 173° → *acide γ-ferrocényl β-méthylbutyrique lévogyre* (-)$\underline{4}$
$[\alpha]_D = -17°$ (C = 3,7), F = 65°.

CYCLISATION DES ACIDES ACTIFS ET EPIMERISATION DES CETONES ACTIVES

La cyclisation par l'anhydride trifluoroacétique a été réalisée selon le mode opératoire indiqué pour la série racémique soit à l'ébullition du solvant soit en amenant le mélange réactionnel à -10°C. L'essai de cyclisation par l'acide polyphosphorique utilise le mode opératoire décrit par GAUTHERON et DABARD[3].

Série α-méthylée.

La séparation du brut réactionnel est effectuée sur colonne d'acide silicique (éluant : pentane-benzène-éther 4/4/1,5). Après élimination de la cétone CH_3 *endo*, partiellement racémisée, éluée en tête de colonne, on obtient au départ de l'acide (+)$\underline{1}$

- la *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (exo) cyclohexène-2 one-1 lévogyre* (-)$\underline{2}$
$[\alpha]_D = -525°$ (C = 1,9), F = 60-65°.

et au départ de l'acide (+)$\underline{1}$

- la *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (exo) cyclohexène-2 one-1 dextrogyre* (+)$\underline{2}$
$[\alpha]_D = +520°$ (C = 2), F = 60°.

La transformation partielle de chacune de ces cétones en son épimère a été effectuée dans le méthylate de sodium à l'ébullition du solvant[3]. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau, acidifié, puis extrait à l'éther. Les extraits éthérés sont évaporés. Une chromatographie dans les conditions précédemment décrites permet d'isoler, dans la fraction de tête, l'épimère attendu et, dans la fraction de queue, la cétone de départ.

On obtient au départ de (-)2 et (+)2 respectivement :

- la *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (endo) cyclohexène-2 one-1 lévogyre* (-)3
  $[\alpha]_D$ = -655° (C = 1,7), F = 105°.
- la *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (endo) cyclohexène-2 one-1 dextrogyre* (+)3
  $[\alpha]_D$ = +660° (C = 1,6), F = 103-105°.

Série β-méthylée.

acide (+)4 → *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (endo) cyclohexène-2 one-1 dextrogyre* (+)6
$[\alpha]_D$ = + 390° (C = 2), F = 75°.

et *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (exo) cyclohexène-2 one-1 lévogyre* (-)5
$[\alpha]_D$ = - 555° (C = 2), F = 110°.

acide (-)4 → *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (endo) cyclohexène-2 one-1 lévogyre* (-)6
$[\alpha]_D$ = - 380° (C = 2), F = 75°.

et *ferrocéno-2,3 méthyl-5 (exo) cyclohexène-2 one-1 dextrogyre* (+)5
$[\alpha]_D$ = + 560° (C = 2), F = 110°.

La transformation réciproque des cétones diastéréoisomères par $AlCl_3$ dans le nitrométhane a été effectuée selon le mode opératoire précédemment décrit en série racémique.

REDUCTION DES CETONES EN CARBURES

La réduction des cétones actives par le mélange $LiAlH_4$, $AlCl_3$ est conduite d'une manière analogue à celle décrite pour les cétones racémiques.

On effectue les transformations suivantes :

(+)$\underline{\underline{2}}$ et (-)$\underline{\underline{5}}$ → *ferrocéno-1,2 méthyl-4 (exo) cyclohexène-1 lévogyre* (-)$\underline{\underline{15}}$

huile orangée

(+)$\underline{\underline{2}}$ $[\alpha]_D$ = +445° (p.o. 85 %) → $[\alpha]_D$ = -31° (C = 2,5)

(-)$\underline{\underline{5}}$ $[\alpha]_D$ = -555° → $[\alpha]_D$ = -37° (C = 2,5)

cétones énantiomères → carbure (+)$\underline{\underline{15}}$

(-)$\underline{\underline{2}}$ $[\alpha]_D$ = -420° (p.o. 80 %) $[\alpha]_D$ = +30° (C = 2,5)

(+)$\underline{\underline{5}}$ $[\alpha]_D$ = +560° → $[\alpha]_D$ = +37° (C = 2,5)

(+)$\underline{\underline{3}}$ et (-)$\underline{\underline{6}}$ → *ferrocéno-1,2 méthyl-4 (endo) cyclohexène-1 dextrogyre* (+)$\underline{\underline{17}}$

F = 25-28°

(+)$\underline{\underline{3}}$ $[\alpha]_D$ = +420° (p.o. 64 %) → $[\alpha]_D$ = +37° (C = 2,5)

(-)$\underline{\underline{6}}$ $[\alpha]_D$ = -380° → $[\alpha]_D$ = +53° (C = 2,5)

cétones énantiomères → carbure (-)$\underline{\underline{17}}$

(-)$\underline{\underline{3}}$ $[\alpha]_D$ = -530° (p.o. 81 %) → $[\alpha]_D$ = -40° (C = 2,5)

(+)$\underline{\underline{6}}$ $[\alpha]_D$ = +337° (p.o. 86 %) → $[\alpha]_D$ = -48° (C = 2,5)

DEDOUBLEMENT DE LA FERROCENOCYCLOHEXENONE RACEMIQUE. ALCOYLATION EN α

a) Dédoublement.

Nous avons adapté le mode opératoire préconisé par SCHLÖGL et coll.[7].

On porte à 50-60°C, pendant 6 h, un mélange de 4,75 g de ferrocénocyclohexénone racémique, 0,8 g d'acétate de sodium, 0,5 cm^3 d'acide acétique et 4 g de (-) menthylhydrazide dans 40 cm^3 d'éthanol. On laisse reposer 12 h.

Le précipité formé est filtré, lavé à l'éthanol et recristallisé plusieurs fois dans le méthanol jusqu'à pouvoir rotatoire constant $[\alpha]_D$ = +1175° (éthanol).

Le filtrat est porté à nouveau à 50-60°C pendant au moins 6 h. Après quelques heures de repos, le précipité formé est filtré puis traité comme indiqué précédemment. Les eaux-mères de recristallisation des différents précipités isolés permettent de récupérer la menthylhydrazone lévogyre partiellement dédoublée. L'hydrolyse des menthylhydrazones est effectuée en utilisant le mode opératoire décrit[8].

b) Alcoylation.

∘ Na, ICH_3 dans le toluène. On ajoute 2 millimoles (0,508 g) de ferrocénocyclohexénone dans 5 cm^3 de toluène à une suspension bien agitée de 2 millimoles (0,046 g) de sodium finement divisé dans 15 cm^3 du même solvant. Après 15 minutes d'ébullition, on refroidit et ajoute 1 cm^3 d'iodure de méthyle. L'agitation est maintenue pendant 4 h puis le mélange réactionnel est versé dans l'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées, séchées et évaporées. L'huile résiduelle est ensuite chromatographiée sur couche mince préparative (éluant : benzène-pentane-éther 4/4/1,5).

On identifie successivement :

- la *ferrocéno-2,3 diméthyl-6,6 cyclohexène-2 one-1*
- la *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (endo) cyclohexène-2 one-1*
- la *ferrocéno-2,3 méthyl-6 (exo) cyclohexène-2 one-1*
- la *ferrocénocyclohexénone* de départ

∘ NaH, ICH_3 dans le diméthylsulfoxide. A 4 millimoles (0,096 g) d'hydrure de sodium dans 5 cm^3 de diméthylsulfoxide, on ajoute lentement, sous agitation vigoureuse, 2 millimoles (0,508 g) de ferrocénocyclohexénone dans 10 cm^3 du même solvant. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute 1 cm^3 d'iodure de méthyle. L'agitation est maintenue 4 h. Le mélange réactionnel refroidi à 0°C est hydrolysé. La suite des opérations effectuées est analogue à celle décrite précédemment.

∘ Données optiques.

- *ferrocénocyclohexénone dextrogyre* → (+)$\underline{\underline{2}}$ et (+)$\underline{\underline{3}}$

  $[\alpha]_D$ = +445° (p.o. 76 %) → (+)$\underline{\underline{2}}$ $[\alpha]_D$ = +395°, corrigé : +520°
  et (+)$\underline{\underline{3}}$ $[\alpha]_D$ = +490°, corrigé : +645°

  $[\alpha]_D$ = +476° (p.o. 82 %) → (+)$\underline{\underline{2}}$ $[\alpha]_D$ = +425°, corrigé : +520°
  et (+)$\underline{\underline{3}}$ $[\alpha]_D$ = +545°, corrigé : +665°

- *ferrocénocyclohexénone lévogyre* → (-)$\underline{\underline{2}}$ et (-)$\underline{\underline{3}}$

  $[\alpha]_D$ = -260° (p.o. 46 %) → (-)$\underline{\underline{2}}$ $[\alpha]_D$ = -230°, corrigé : -500°
  et (-)$\underline{\underline{3}}$ $[\alpha]_D$ = -290°, corrigé : -630°

(1) J.B. THOMSON, *Tetrahedron Letters*, 1959, p. 26.

(2) H. FALK et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1965, 96, 1065.

(3) B. GAUTHERON et R. DABARD, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 3370.

(4) D.W. SLOCUM, S.P. TUCKER et T.R. ENGELMANN, *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 621.

(5) K. BAUER, H. FALK, H. LEHNER, K. SCHLÖGL et U. WAGNER, *Monatsh. Chem.*, 1970, 101, 941.

(6) H. FALK et H. LEHNER, *Tetrahedron*, 1971, 27, 2279.

(7) K. SCHLÖGL, M. FRIED et H. FALK, *Monatsh. Chem.*, 1964, 95, 576.

(8) K. SCHLÖGL, M. FRIED, *Monatsh. Chem.*, 1964, 95, 558.

CHAPITRE II

CONFIGURATIONS ABSOLUES DES FERROCENOCYCLOHEXENONES α OU β-METHYLEES OPTIQUEMENT ACTIVES. SYNTHESE DE LEURS DERIVES

A. TENTATIVE D'ATTRIBUTION DE CONFIGURATIONS ABSOLUES PAR FILIATION CHIMIQUE

Pour accéder à la stéréochimie absolue de toutes les formes actives et compte tenu des configurations relatives établies en série racémique il suffit en principe de connaître la configuration absolue (Rc ou Sc) du carbone asymétrique de la cétone *majoritaire* $\underline{\underline{2}}$ obtenue au départ de l'acide γ-ferrocényl α-méthyl butyrique $\underline{\underline{1}}$. Cette configuration sera imposée au départ par la stéréochimie absolue de l'acide précurseur $\underline{\underline{1}}$,

Le tableau III donne les configurations absolues que nous proposons pour tous les dérivés issus de la forme lévogyre de l'acide γ-ferrocényl α-méthyl butyrique qui correspond à la configuration (-)$\underline{\underline{1}}$.

Pour déterminer la configuration absolue du carbone asymétrique, nous avons soumis l'énantiomère (-)$\underline{\underline{1}}$ à une oxydation énergique par l'anhydride chromique[1]. Le mélange d'acides obtenu contient en très grande proportion de l'acide α-méthylglutarique (identifié par chromatographie sur papier) et présente un pouvoir rotatoire lévogyre. Or on sait que l'acide α-méthylglutarique (R) est lévogyre ; compte tenu de la proportion de cet acide dans le mélange réactionnel et du signe du pouvoir rotatoire observé, on est conduit à attribuer une configuration R au carbone asymétrique de l'acide (-)$\underline{\underline{1}}$.

L'attribution de la chiralité métallocénique Rp ou Sp à la cétone majoritaire (-)$\underline{\underline{2}}$ s'appuie sur la corrélation chimique établie en série racémique entre les diverses cétones par l'intermédiaire des carbures. L'ensemble des transformations schématisées dans le tableau III, résume ces filiations telles qu'elles ont également été effectuées en série active.

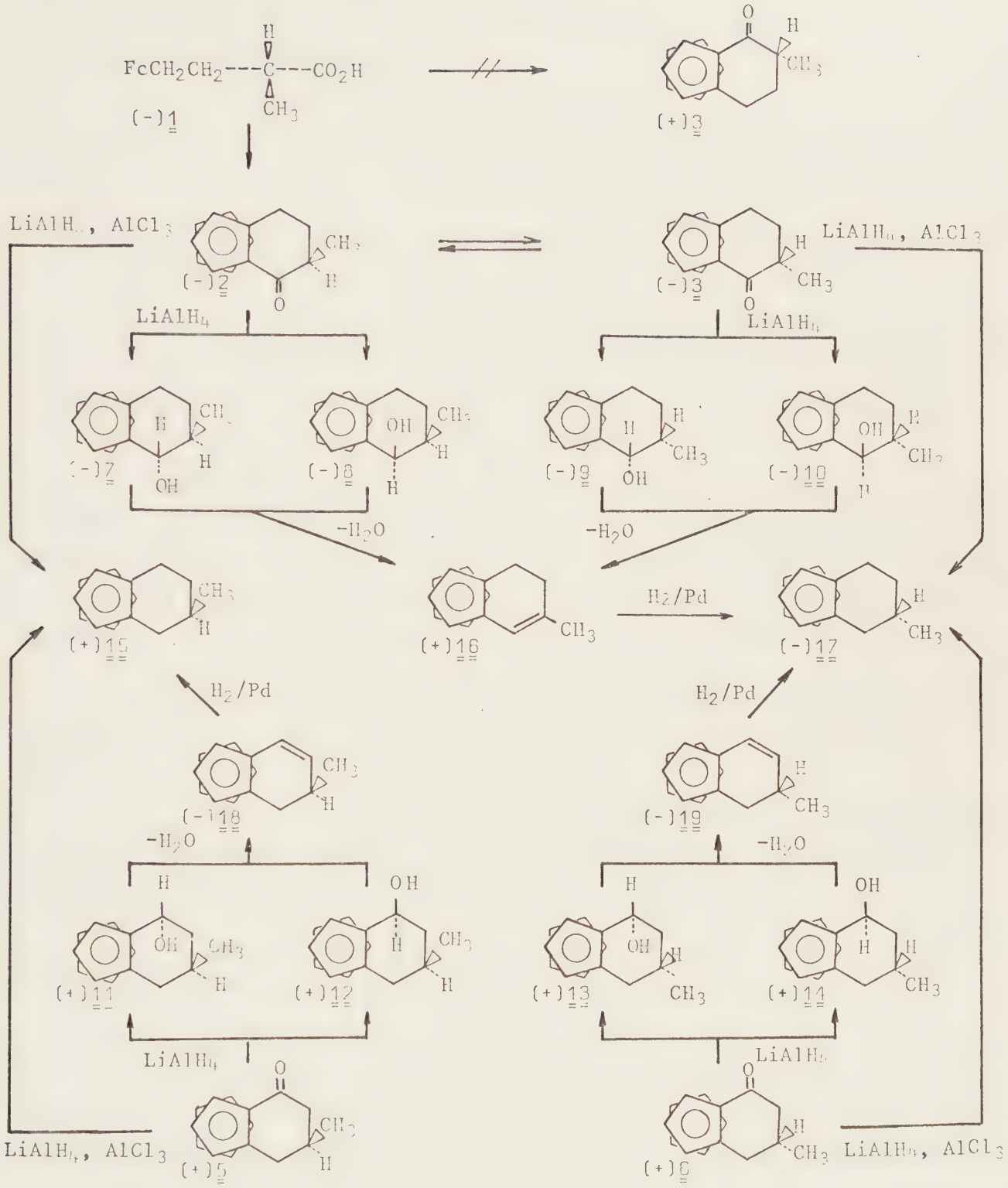

FcCH2CH2---C---CO2H
CH3
(-)1
(+)3
LiAlH4, AlCl3
(-)2
(-)3
LiAlH4
(-)7
(-)8
(-)9
(-)10
-H2O
(+)15
(+)16
(-)17
H2/Pd
(-)18
(-)19
(+)11
(+)12
(+)13
(+)14
(+)5
(+)6

TABLEAU III

Le même carbure (-)17 est obtenu soit directement par réduction de la cétone (-)3 soit par hydrogénation catalytique du carbure éthylénique (+)16 et doit donc, si l'on tient compte de la stéréospécificité admise dans ce dernier cas[1], présenter le méthyle *endo*.

La cétone majoritaire (-)2 obtenue dans la cyclisation de (-)1 présente par contre un groupement méthyle *exo* puisqu'elle conduit au carbure (+)15 isomère de (-)17.

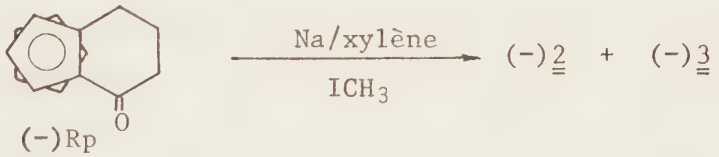
La configuration Rc du carbone asymétrique du cycle orthocondensé impose une chiralité métallocénique Rp pour cette cétone.

L'existence d'une corrélation univoque entre les quatre cétones α-méthylées et les quatre cétones β-méthylées actives et la connaissance de la configuration relative de tous les couples d'alcools épimères permet ensuite d'accéder à la stéréochimie absolue de toutes les formes actives.

Cependant cette attribution de configuration s'appuie sur l'hypothèse de l'hydrogénation stéréospécifique de (+)16. Cette hypothèse semble hautement probable et aucun argument actuellement connu ne semble la contredire, toutefois elle ne présente pas un caractère de certitude absolue. Nous avons donc tenté d'accéder à la stéréochimie absolue par des voies indépendantes.

On peut également, et indépendamment, définir la chiralité plane des cétones actives 2 et 3 par filiation chimique au départ des ferrocénocyclohexénones non méthylées.

Il nous a été possible, comme nous l'avons signalé au chapitre précédent, de relier directement les cétones méthylées lévogyres à la cétone non méthylée lévogyre de configuration absolue connue Rp selon la réaction :



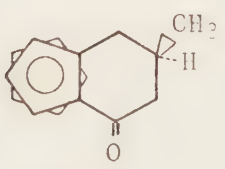
Cette dernière transformation semble établir d'une manière indiscutable la chiralité plane des deux cétones (-)2 et (-)3 car la réaction de filiation n'est pas susceptible d'inverser cette chiralité. Les résultats obtenus sont cohérents avec les conclusions précédentes. Cependant la légitimité des arguments sur lesquels repose l'attribution de la configuration absolue des (+) et (-) ferrocyclohexénones non substituées n'apparaît pas non plus absolument certaine[3].

Etant donné l'importance que nous avons attribuée, dans ce travail, à la recherche des conformations et des configurations relatives et absolues, nous

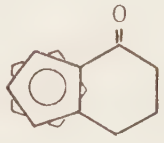
avons jugé indispensable d'"ancrer" l'ensemble des filiations sur au moins une structure établie d'une façon indiscutable. Ce repère ne pouvait évidemment être connu que par une analyse cristallographique selon BIJVOET.

B. CONFIGURATION ABSOLUE DE LA FERROCENO-2,3 METHYL-5 (EXO) CYCLOHEXENE-2 ONE-1 LEVOGYRE (-)5 PAR ANALYSE CRISTALLOGRAPHIQUE

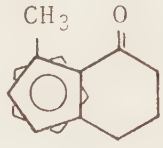
Le "repère" que nous avons choisi pour notre étude cristallographique, qui a été faite grâce à la collaboration de C. LECOMTE, Y. DUSAUSOY et J. PROTAS[4], a été la cétone (-)5.



(-) 5



(+) 20



(+) 21

Dans le strict cadre de notre travail, le choix de cette cétone nous a paru s'imposer pour deux raisons. Tout d'abord cette structure se situe sensiblement au "centre" des différentes filiations. Ensuite la détermination de la structure cristallographique permettait d'atteindre, outre la configuration absolue, des données conformationnelles. La détermination de la structure absolue de cette cétone présente en outre un intérêt plus général. En effet, elle permet d'établir définitivement la chiralité des deux formes actives de la ferrocénocyclohexénone (+)20 et de son énantiomère qui ont fréquemment été utilisés comme référence dans les problèmes de chiralité métallocénique[5].

Or, jusqu'à ce jour, seule la chiralité de la cétone (+)21 pouvait être considérée comme indiscutable. Cette cétone avait été reliée par filiation chimique non équivoque[6] à l'acide (+) diméthyl-3,1' ferrocène carboxylique-1 et la configuration absolue de l'énantiomère lévogyre de cet acide avait été établie par analyse cristallographique[7].

La cétone (+)20 a par contre été reliée à la cétone (+)21 par comparaison des propriétés chiroptiques[8] ce qui présente toujours une marge d'incertitude. Ce résultat a certes été étayé en soumettant l'alcool *endo* issu de (-)21[9] et l'alcool *exo* issu de (+)20[8] à un dédoublement cinétique selon HOREAU[10].

Mais la détermination de la configuration absolue d'un alcool par dédoublement partiel de l'anhydride α-phénylbutyrique reste également empirique car dans cette approche le problème délicat est de définir le substituant qui doit être considéré comme le "plus encombrant"[11].

Les données essentielles de l'étude cristallographique de la (-)ferrocéno-2,3 méthyl-5 (exo) cyclohexène-2 one-1 peuvent être ainsi résumées :

- les deux cycles pentadiéniques sont plans et quasi parallèles (l'angle entre ces deux plans est de 3°) ;
- les deux cycles adoptent une conformation légèrement décalée : l'écart moyen par rapport à une conformation éclipsée parfaite est de 10°. Cette valeur est identique à celle trouvée dans la structure de la ferrocénocyclohexénone[12] ;
- l'oxygène de la fonction cétone se trouve en position légèrement *endo* à une distance de 0,23 Å du plan moyen cyclopentadiénique. Le plan moyen défini par $C_1C_6C_7O$ fait un angle de 6,2° avec le cycle $C_1C_2C_3C_4C_5$;
- le carbone asymétrique C_8 est en position *endo* et le radical méthyle se trouve sur un site *exo* equatorial.

Les figures I et II représentent les configurations relative et absolue et la conformation de la molécule.

Figure I

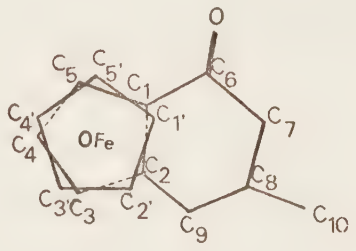


Figure II

La configuration absolue des centres d'asymétrie a été déterminée par la méthode de PEEDERMAN, VAN BOMMEL et BIJVOET[13] en utilisant la diffusion anormale des rayons X de l'atome de fer (rayonnement Kα du cuivre).

La configuration absolue de (-)5 est 2Rp 5Sc. C'est la configuration que nous avions proposée en nous appuyant sur la seule filiation chimique.

Rappelons à cet effet que, pour établir cette filiation, nous avions supposé que la réduction catalytique sur palladium de l'éthylénique 16, totalement stéréosélective, résultait d'une *addition exo exclusive* et conduisait au seul carbure 17. Cette hypothèse se trouve donc définitivement confirmée.

De plus, l'ensemble des filiations chimiques que nous avons réalisées conduit à attribuer à la (+) ferrocénocyclohexénone 20 une chiralité métallocénique Sp. C'est la configuration absolue que FALK et SCHLÖGL avaient déduite de l'utilisation des méthodes empiriques signalées précédemment.

C. DONNEES CHIROPTIQUES

La comparaison des résultats relatifs aux courbes de dispersion rotatoire et de dichroïsme circulaire de métallocènes chiraux présentant une similitude de structure a été largement utilisée pour établir leur configuration absolue[5]. Les conclusions tirées de ces corrélations physiques empiriques n'ont, à notre connaissance, jamais été mises en défaut en série ferrocénique.

Cependant la complexité du phénomène incite à aborder avec prudence toute tentative d'interprétation ou de généralisation.

Les travaux qui ont été entrepris pour tenter d'interpréter les résultats fournis par ces études spectroscopiques se sont essentiellement limités à l'analyse de l'activité optique dans le domaine de la "bande d'absorption ferrocénique" (440 nm)[14].

Ces travaux ont montré qu'il n'est pas possible de faire les parts respectives des deux "composantes" essentielles de l'effet COTTON observé :

- la perturbation statique induite par l'environnement chiral du chromophore ferrocénique naturellement symétrique, d'une part,
- la levée de dégénérescence, par perturbation de la symétrie locale, des niveaux de transition qui concourent à l'activité optique de la "bande ferrocénique", d'autre part.

Ces deux composantes qui contribuent au dichroïsme circulaire des dérivés ferrocéniques sont d'intensité et de signe variables. On doit en conclure qu'une corrélation de configuration ne peut s'appliquer qu'à des composés de structure très voisine.

Dichroïsme circulaire

Les courbes obtenues (figure 3) pour les quatre cétones diastéréoisomères substituées de même chiralité métallocénique Sp ont une morphologie identique, proche de celle de la ferrocénocyclohexénone Sp.

Cette comparaison illustre l'utilisation que nous avons faite des courbes de dichroïsme circulaire pour réaliser une corrélation de configuration en dehors d'arguments plus rigoureux. La détermination par cristallochimie puis filiation chimique de la configuration absolue des ferrocénocyclohexénones α ou β méthylées a confirmé cette corrélation optique.

Ces composés possédent un chromophore cétonique conjugué avec le noyau ferrocénique et le phénomène observé doit être considéré comme la superposition des contributions de plusieurs transitions optiquement actives. La connaissance de la position et de l'importance relative des différentes transitions rend possible l'utilisation du dichroïsme circulaire pour une étude conformationnelle. En première analyse il semble raisonnable d'imputer l'effet COTTON observé aux environs de 440 nm au chromophore ferrocénique et celui apparaissant dans la région 320-350 nm au chromophore cétonique.

Ce raisonnement a conduit FALK et SCHLÖGL[5,15] à envisager, sur la base de la règle de l'octant modifiée pour les cyclohexénones[16], l'examen du dichroïsme circulaire associé à la transition $n \rightarrow \pi^*$ pour obtenir des informations sur les conformations de la ferrocénocyclohexénone non substituée et des cétones des types $\underline{\underline{2}}$ et $\underline{\underline{6}}$ avec R = C_6H_5 (tableau IV).

L'application de cette règle semble satisfaisante si on examine les résultats *fragmentaires* présentés par FALK et SCHLÖGL. La valeur négative de l'effet COTTON observé pour les ferrocénocyclohexénones Rp $\underline{\underline{2}}$ et $\underline{\underline{6}}$ possédant un substituant en α du carbonyle sur un site *exo* ou en β sur un site *endo* (tableau IV) amène à proposer pour ces composés une position *exo* pour le groupement carbonyle. Cette position du carbonyle est compatible avec une conformation demi-chaise A du cycle orthocondensé et une orientation équatoriale du substituant.

Cependant *l'ensemble* des quatre cétones diastéréoisomères Rp présente un effet COTTON toujours négatif. L'application de la règle utilisée par FALK et SCHLÖGL amène à conférer au *carbonyle* de toutes ces cétones une position *exo*. Or cette situation est incompatible avec l'hypothèse de l'inversion de la conformation demi-chaise priviligiée pour $\underline{\underline{3}}$ et $\underline{\underline{5}}$ par rapport à $\underline{\underline{2}}$ et $\underline{\underline{6}}$ puisque $\underline{\underline{3}}$ et $\underline{\underline{5}}$ présenteraient alors un carbonyle *endo*.

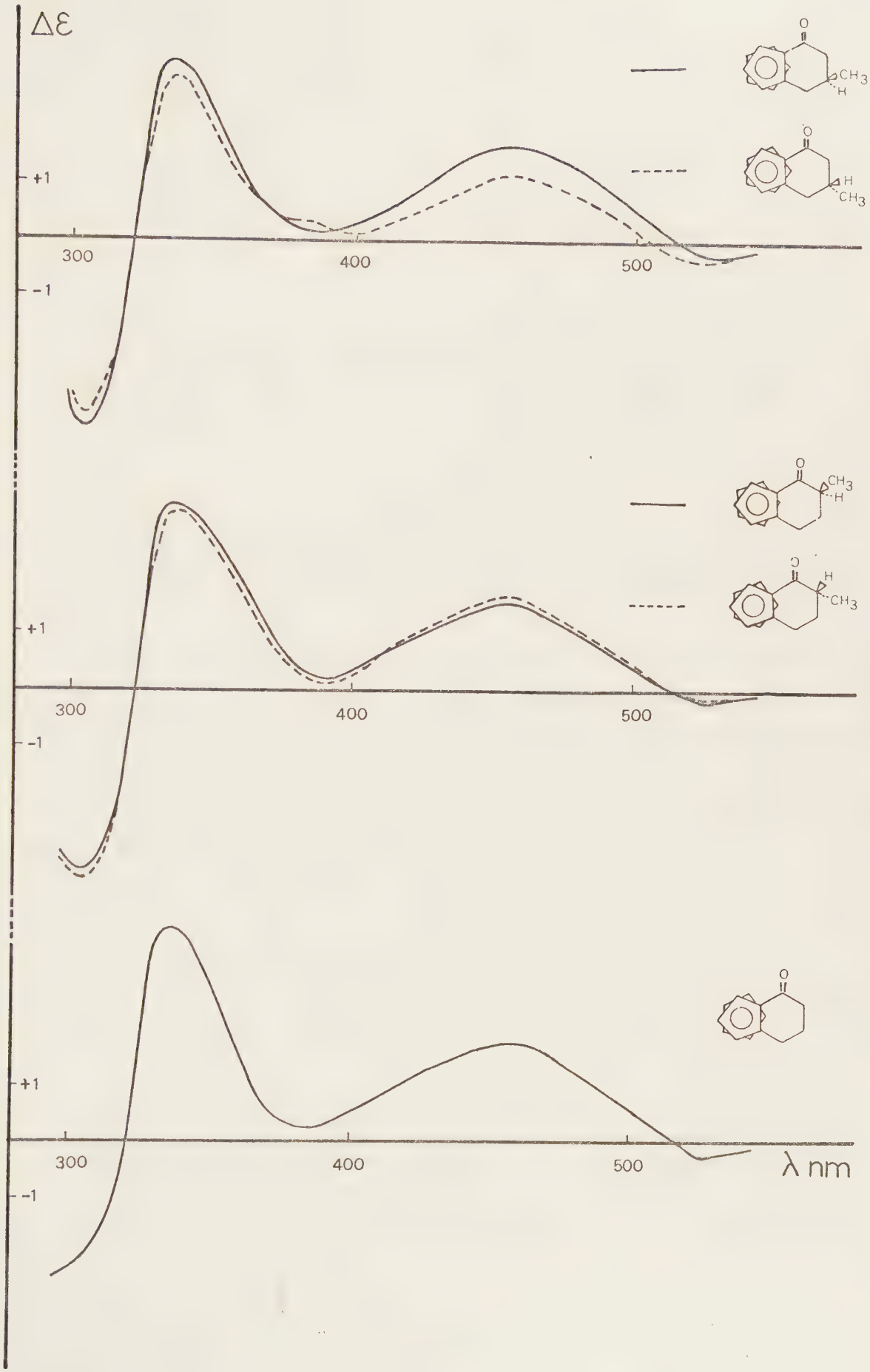
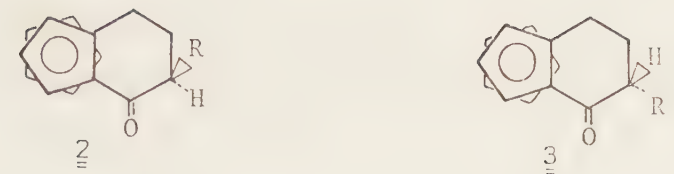


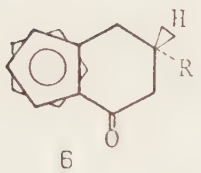
Figure 3

Courbes de dichroïsme circulaire

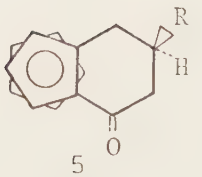


2

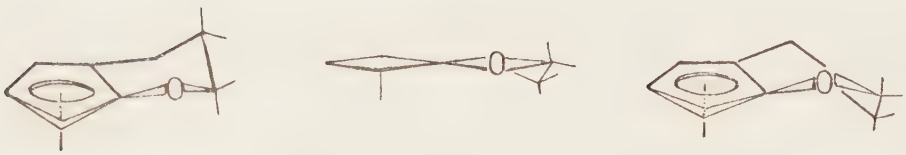
3



6



5



A B C

TABLEAU IV

Structures absolues et conformations (déduites des règles énoncées[16]) des cétones présentant un effet COTTON négatif à 320-350 nm

Récemment BARRY, KAGAN et SNATZE ont précisé les règles relatives aux cétones aromatiques[17] en retenant trois types privilégiés de conformation : la conformation demi-chaise de type A et les conformations sofa B et sofa déformé C.

L'application de ces règles d'une part et la nécessité, d'après les données RMN, de placer le substituant R sur un site équatorial d'autre part, amènent à retenir les conformations reportées dans le tableau IV.

On voit que, pour 2 et 6, la seule conformation à retenir est la conformation demi-chaise A.

Par contre, dans le cas de 3 et 5, le signe de l'effet COTTON peut se justifier en envisageant les deux conformations B et C pour lesquelles le carbonyle se situe respectivement dans le plan du noyau cyclopentadiénique et au dessus de ce plan.

On ne peut toutefois en conclure qu'il y a une contradiction entre les données de l'analyse cristallographique (oxygène en position *endo*) et les conclusions que l'on a tirées de la discussion précédente. On sait en effet que les conformations existant à l'état solide ne sont pas nécessairement identiques à celles qui existent en solution.

De plus, il n'est évidemment pas certain que les règles applicables en série benzénique restent valables en série ferrocénique. La présence de l'atome

de fer et de son environnement électronique apporte à l'ensemble du système conjugué une dimension supplémentaire qui entraîne des répercussions dans la répartition des niveaux orbitaux intéressés.

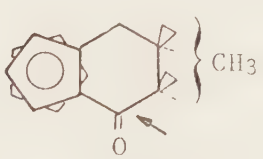
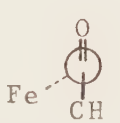
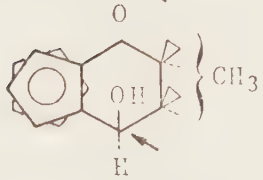
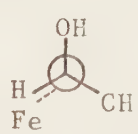
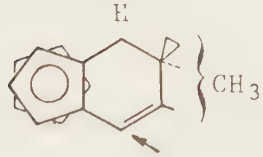
Dispersion rotatoire

La mesure de la rotation spécifique à 589 nm des métallocènes 1,2 disubstitués optiquement actifs, ainsi que l'examen de l'évolution du pouvoir rotatoire qui accompagne la transformation des cétones cycliques en dérivés cyclohexadiéniques correspondants peuvent fournir des indications sur la configuration des composés étudiés.

Une règle basée sur l'approche semi empirique de BREWSTER[18] a été proposée par SCHLÖGL[5]. Elle relie la chiralité du dérivé métallocénique au signe de son pouvoir rotatoire à 589 nm.

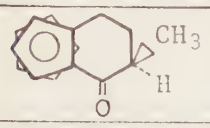
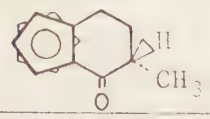
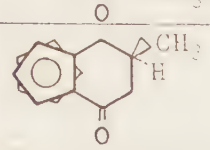
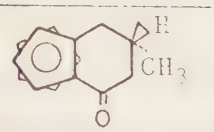
En projection de NEWMAN, le substituant de plus grande polarisabilité est placé en haut et face à l'observateur. Le site de l'atome de fer donne le signe du pouvoir rotatoire du composé. Il est lévogyre si l'atome de fer se situe vers la gauche et dextrogyre si l'atome se situe vers la droite.

Cette règle, illustrée sur trois structures spécifiques dans la figure ci-dessous, est vérifiée pour tous les composés que nous avons synthétisés dans ce travail (tableau V).

Structure	Projection	Rotation attendue
		−
		−
		+

La lecture des valeurs expérimentales qui figurent dans le tableau V montre également que dans chaque cas la transformation des quatre cétones lévogyres (ou de leurs énantiomères) en carbure éthylénique (+)16, (+)18 ou (+)19

(ou leurs énantiomères) par l'intermédiaire des alcools entraîne un glissement optique important avec inversion du pouvoir rotatoire à 589 nm.

Cétones Rp	α_D	alcools, α_D	carbure éthylénique α_D
	-525 (+520)*	endo -52 (+56) exo -58 (+54)	+1980 (-2020)
	-655 (+660)	endo -140 (+135) exo -152 (+150)	
	-555 (+560)	endo -64 (+61) exo -144 (+145)	+2460 (-2400)
	-380 (+390)	endo -4 (+4) exo -44 (+40)	+2070 (-2090)

*pouvoir rotatoire de l'énantiomère.

TABLEAU V

Pouvoirs rotatoires mesurés à 25°C ($CHCl_3$)

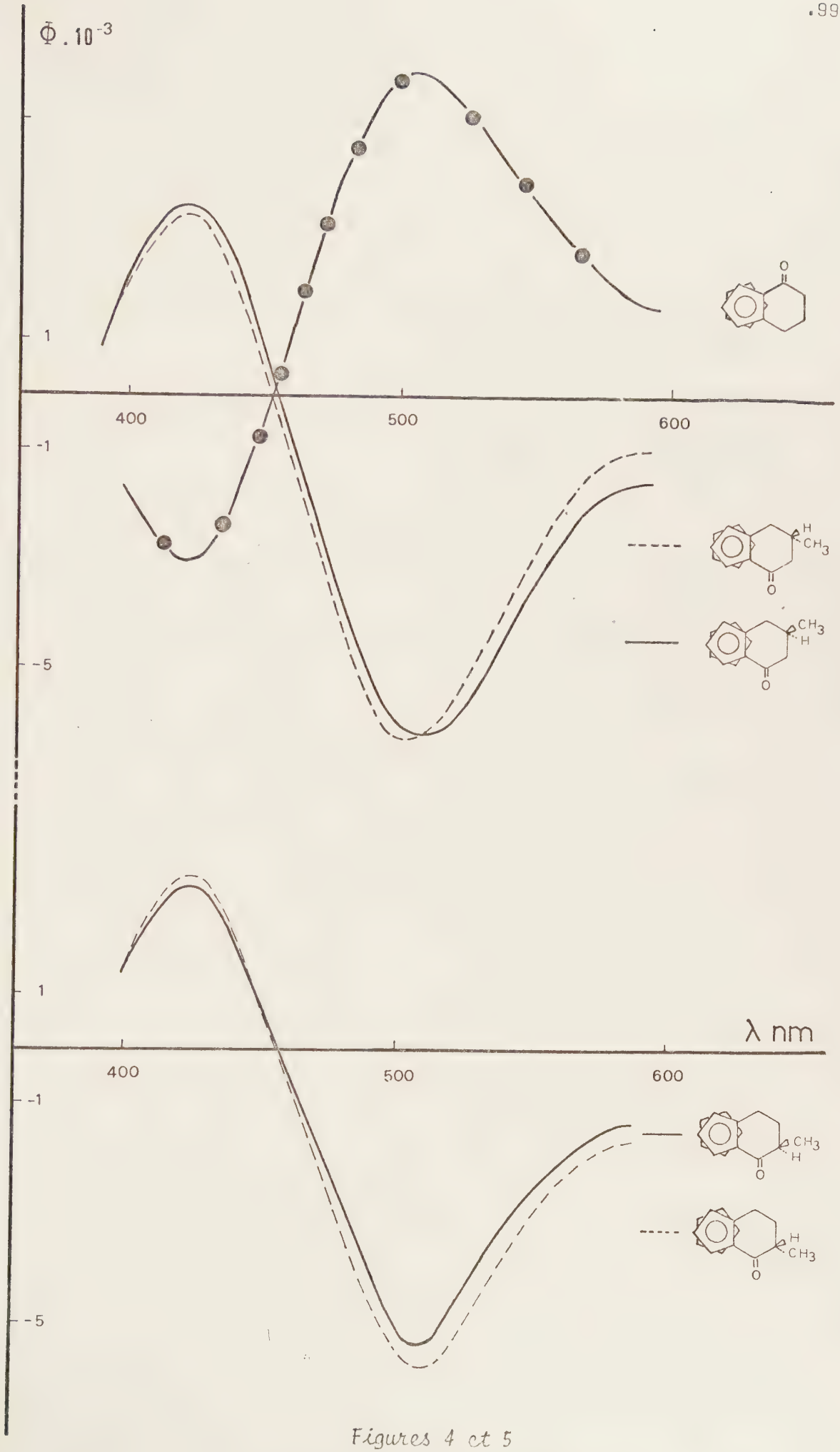
Si la règle du déplacement de FREUDENBERG[5,19] s'applique aux cétones isolées, l'homogénéité des glissements optiques observés conduit à assigner à tous les composés lévogyres la même chiralité plane. Puisque la configuration absolue de (-)5 est 2Rp 5Sc, on peut énoncer la règle suivante :

> *Le passage d'une ferrocénocyclohexénone Rp, substituée ou non, au dérivé éthylénique de même chiralité plane entraîne un important déplacement positif du pouvoir rotatoire.*

La confrontation de nos résultats et des données de la littérature[5] montre que, à ce jour, cette règle s'applique sans réserve.

L'examen des courbes DR des cétones (figures 4 et 5) confirme les analogies mises en évidence par dichroïsme circulaire pour une même chiralité métallocénique.

Par contre, la comparaison des couples d'alcools épimères issus de la même cétone amène à constater une différence significative dans les courbes correspondantes (Figures 6 et 7). Cette constatation a déjà été faite par FALK, KRASA et SCHLÖGL[20] qui ont étudié les deux ferrocénocyclohexénols Sp. La morphologie des courbes de tous les alcools *exo* est analogue. Il en est de même pour celles des alcools *endo*.



Figures 4 et 5
Courbes de dispersion rotatoire

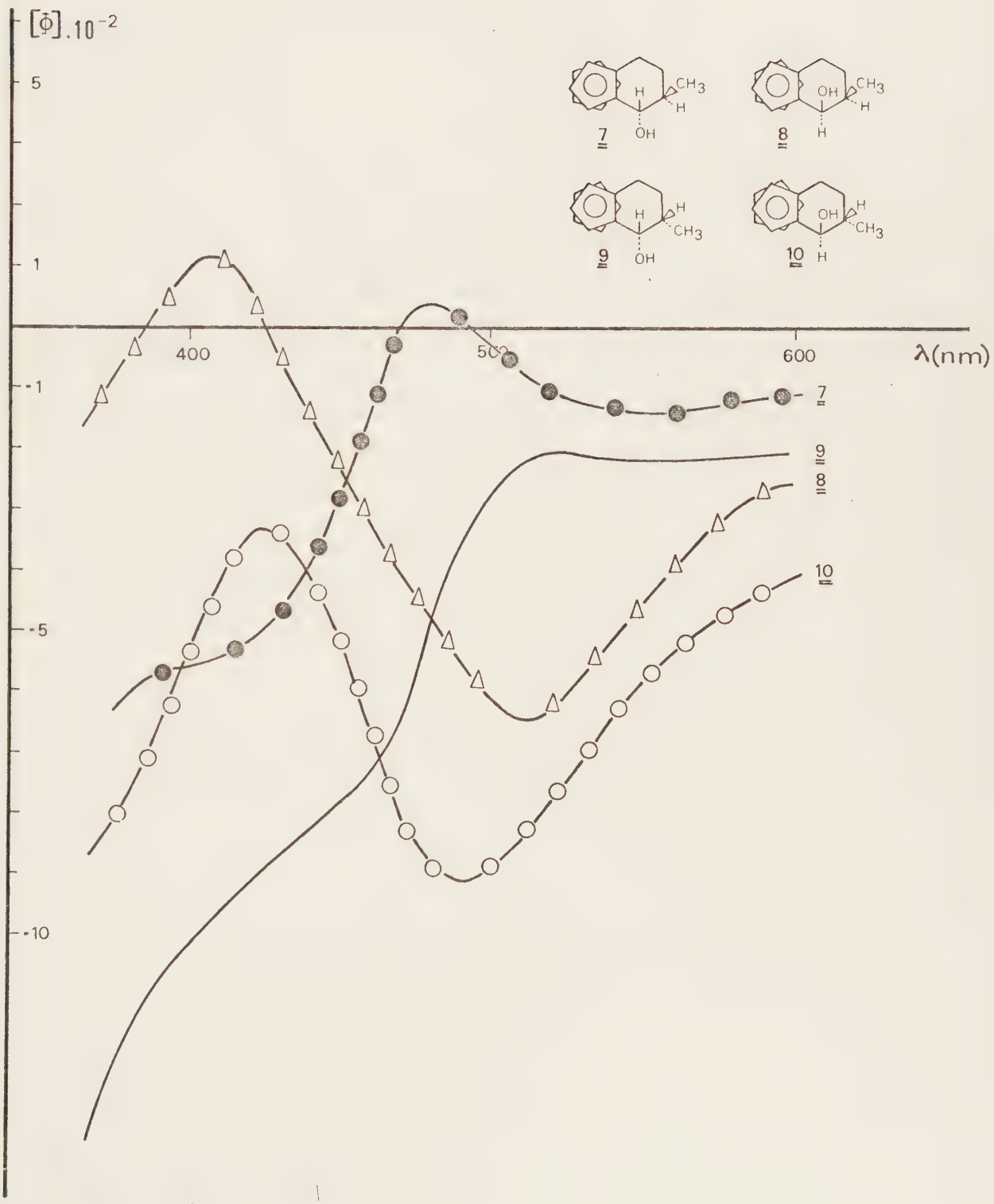


Figure 6
Courbes de dispersion rotatoire

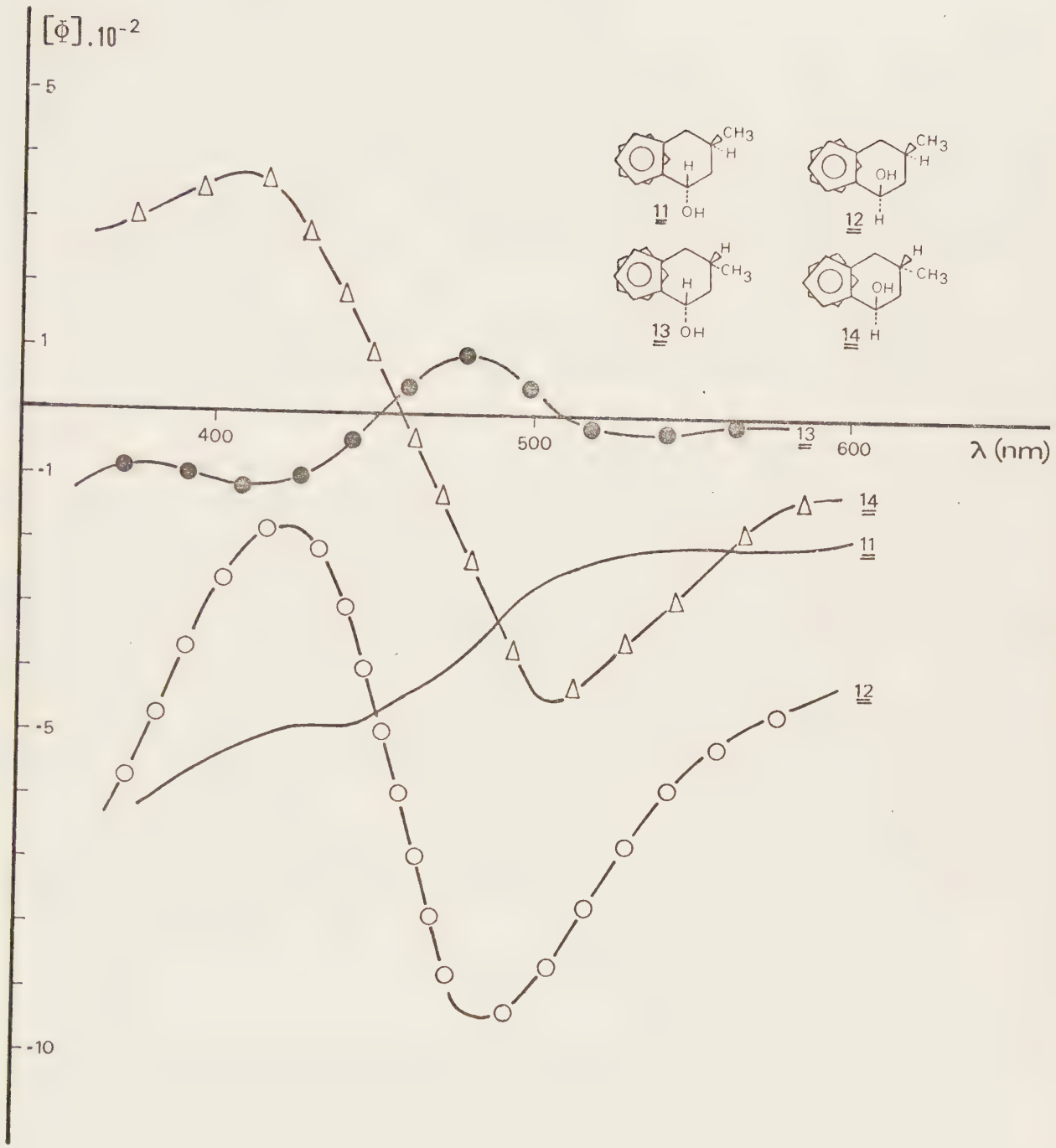


Figure 7

Courbes de dispersion rotatoire

On sait d'autre part qu'il existe une concordance raisonnable entre les rotations calculées (par la méthode de BREWSTER[18a])et les valeurs expérimentales, obtenues pour la raie D, de certains composés métallocéniques[15].

Ceci incite à définir l'activité optique au moyen d'un certain nombre d'incréments mesurant respectivement l'apport de la chiralité métallocénique pure, l'apport des autres centres de chiralité et l'apport de la chiralité conformationnelle du cycle orthocondensé. L'importance relative de cette dernière contribution doit être faible puisque, malgré l'identité de la conformation de l'anneau alicyclique de deux alcools issus de la même cétone, les courbes DR correspondantes sont très différentes.

De plus, l'analogie des courbes correspondant à des alcools tels que 12 et 14 par exemple, confirme que l'inversion de la conformation du cycle orthocondensé n'apporte pas de modification sensible dans la morphologie de ces courbes.

Cette conclusion est en désaccord avec celle proposée par SCHLÖGL et coll.[20] pour interpréter l'analogie des courbes DR du ferrocénocyclohexénol *exo* et d'alcoylferrocénocyclohexénols *endo* portant un substituant sur le carbone fonctionnel. Ces auteurs interprètent en effet cette analogie en admettant une identité de conformation du cycle orthocondensé pour tous ces alcools et en accordant une importance prépondérante à l'apport conformationnel.

Cette remarque montre que toute conclusion inspirée de la seule comparaison des courbes DR ne peut être proposée qu'avec une très grande prudence.

Nous retiendrons seulement que la différence systématique observée entre les alcools *endo* et les alcools *exo secondaires* est susceptible d'être utilisée pour atteindre la configuration du carbone fonctionnel.

°°°

Signalons enfin que la différence d'amplitude moléculaire et de position des maxima des courbes DR des carbures 15 et 17 (figure 8) nous a permis d'utiliser ces courbes, conjointement avec les données spectroscopiques (IR et RMN) pour réaliser sans ambiguïté les identifications nécessaires à l'établissement des configurations absolues.

En conclusion nous croyons utile de noter le caractère spéculatif de l'attribution de configurations absolues et de conformations privilégiées à partir des seules données chiroptiques. Cependant les résultats expérimentaux cités montrent que l'utilisation des méthodes optiques, en l'absence de corrélation

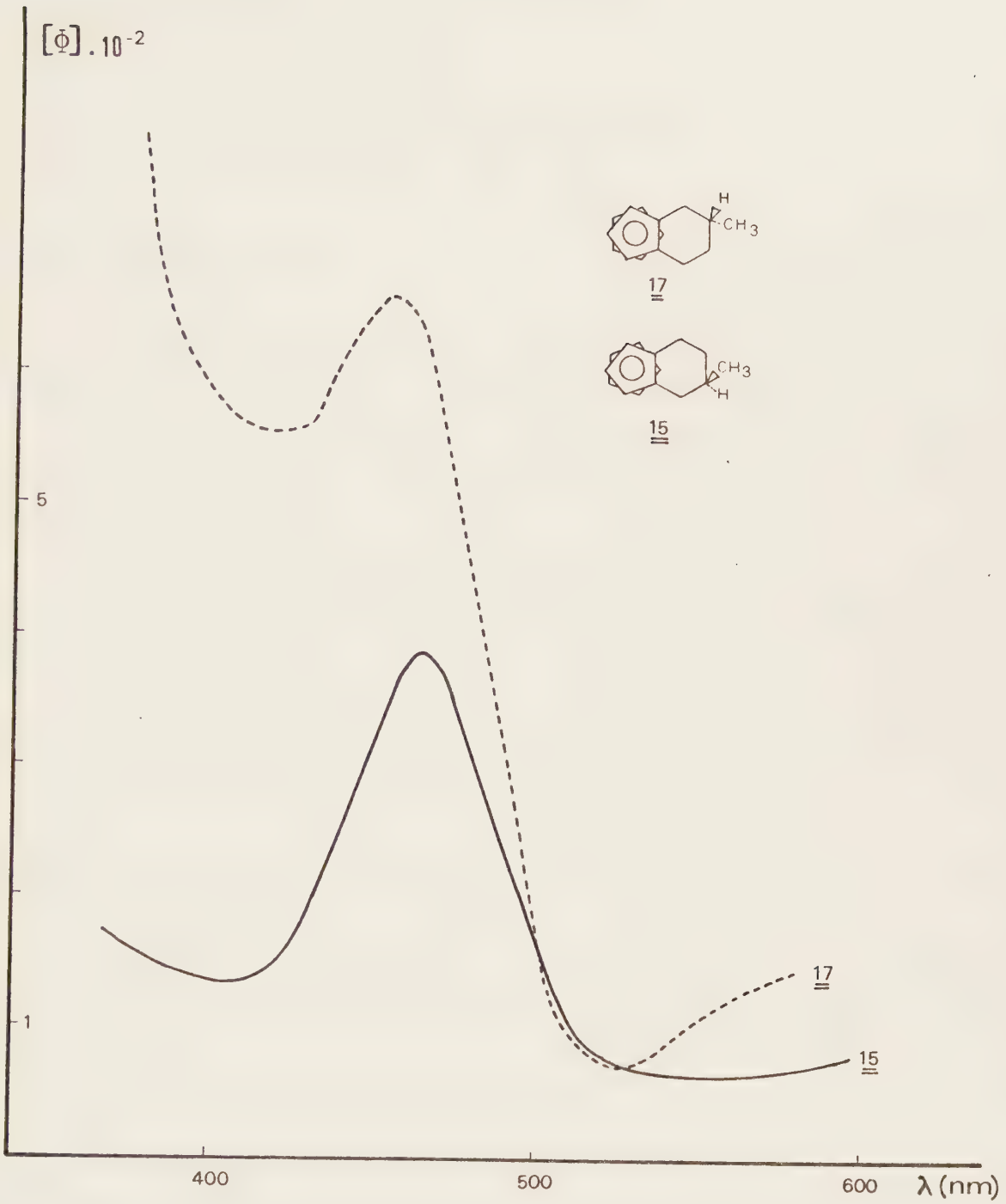


Figure 8

Courbes de dispersion rotatoire

chimique, est un élément déterminant dans la prévision de la chiralité plane de ferrocènes chiraux 1,2 disusbtitués de structure très voisine.

PARTIE EXPERIMENTALE

CONDITIONS EXPERIMENTALES

∘ Sauf indication contraire, les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme à 25°C à l'aide d'un Quick polarimètre Roussel-Jouan (ℓ = 0,5 dm).

∘ Les courbes de dichroïsme circulaire ont été relevées sur des solutions dans le dioxanne à une concentration de l'ordre de 1 mg/cm^3, à l'aide d'un dichrographe Roussel-Jouan.

∘ Les courbes de dispersion rotatoire sont relatives à des solutions dans l'alcool éthylique (5 mg/2 cm^3 ; ℓ = 0,2 dm). L'appareil utilisé est un Perkin Elmer modèle 141 M.

∘ Le mode opératoire des différentes transformations chimiques réalisées à été décrit dans la première partie de notre travail.

CONFIGURATION ABSOLUE DE L'ACIDE (-)$\underline{1}$

Elle a pu être déterminée par dégradation oxydante par l'anhydride chromique selon le mode opératoire indiqué par SCHLÖGL[1] et analyse des produits réactionnels.

Rotation lue du mélange d'acides obtenu : $(\alpha)_D = -12°$ (C = 6,4, $CHCl_3$).

La chromatographie sur papier Whatman n° 4 (éluant : butanol-éthanol-NH_4OH concentrée-eau 4/4/1/1) du brut réactionnel préalablement transformé en sels d'ammonium révèle la présence essentielle d'acide α-méthylglutarique lévogyre de configuration connue R[2]. Par suite, l'acide de départ (-)$\underline{1}$ présente aussi un carbone asymétrique de configuration R.

NOMENCLATURE ABSOLUE DES COMPOSES ISOLES

Cétones.

La cyclisation de l'acide γ-ferrocényl α-méthylbutyrique (Rc) (-)$\underline{1}$,

et de son énantiomère conduit à la cétone (-)2 et son énantiomère (les rotations spécifiques figurent au chapitre précédent) :

- *ferrocéno-2,3 méthyl-6 cyclohexène-2 one-1* (2 Rp, 6 Rc) (-)2

DC : 530 ($\Delta\varepsilon$ = + 0,22) ; 514 (0) ; 456 (- 1,52) ; 388 (- 0,15) ; 336 (- 3,35) ; 324 (0) ; 304 (+ 3,25).

DR(EtOH) : 505 ([Φ] = - 5850°) ; 425 (+ 3140°).

- cétone énantiomère (+)2

DC : 530 ($\Delta\varepsilon$ = - 0,22) ; 514 (0) ; 456 (+ 1,56) ; 388 (+ 0,15) ; 336 (+ 3,25) ; 324 (0) ; 304 (- 3,25).

La transformation partielle de (-)2 et son énantiomère conduit à (-)3 et son énantiomère :

- *ferrocéno-2,3 méthyl-6 cyclohexène-2 one-1* (2 Rp, 6 Sc) (-)3

DC : 530 ($\Delta\varepsilon$ = + 0,19) ; 514 (0) ; 456 (- 1,72) ; 388 (- 0,11) ; 336 (- 3,22) ; 324 (0) ; 304 (+ 3,40).

DR (EtOH) : 505 ([Φ] = - 5420°) ; 425 (+ 2980°).

- cétone énantiomère (+)3

DC : 530 ($\Delta\varepsilon$ = - 0,18) ; 514 (0) ; 456 (+ 1,67) ; 388 (+ 0,10) ; 336 (+ 3,30) ; 324 (0) ; 304 (- 3,34).

La cyclisation de l'acide γ-ferrocényl β-méthylbutyrique Sc (+)4 ou de son énantiomère conduit aux mélanges des diastéréoisomères (-)5 et (+)6 ou leurs énantiomères :

- *ferrocéno-2,3 méthyl-5 cyclohexène-2 one-1* (2 Rp, 5 Sc) (-)5

DC : 530 ($\Delta\varepsilon$ = + 0,22) ; 514 (0) ; 456 (- 1,72) ; 386 (- 0,08) ; 336 (- 3,07) ; 322 (0) ; 301 (+ 3,37).

DR (EtOH) : 510 ([Φ] = - 6200°) ; 420 (+ 3500°).

- cétone énantiomère (+)5

DC : 530 ($\Delta\varepsilon$ = - 0,15) ; 514 (0) ; 456 (+ 1,61) ; 386 (+ 0,07) ; 336 (+ 2,92) ; 322 (0) ; 301 (-3,43).

- *ferrocéno-2,3 méthyl-5 cyclohexène-2 one-1* (2 Sp, 5 Sc) (+)6

DC : 526 ($\Delta\varepsilon$ = - 0,21) ; 506 (0) ; 450 (+ 1,54) ; 392 (+ 0,21) ; 366 (+ 0,42) ; 334 (+ 2,82) ; 322 (0) ; 304 (- 3,28).

- *cétone énantiomère* (-)6

DC : 526 ($\Delta\varepsilon$ = + 0,24) ; 506 (0) ; 450 (- 1,24) ; 392 (- 0,19) ; 336 (- 0,43) ; 334 (- 2,91) ; 322 (0) ; 304 (+ 3,16).

DR (EtOH) : 500 ([Φ] = - 6270°) ; 425 (+ 3320°).

Alcools.

Alcools dérivés des cétones (-)2 et (+)2

∘ - *ferrocéno-2,3 méthyl-6 cyclohexène-2 ol-1* (1 Sc, 2 Rp, 6 Rc) (-)7

$[\alpha]_D$ = -52° (C = 1,8) F = 45°

DR (EtOH) : 579,066 ([Φ] = - 120°) ; 555 (- 143°) ; 480 (+ 38°) ; 390 (- 570°) ; 365,483 (- 6,85°).

- *alcool énantiomère* (+)7 $[\alpha]_D$ = + 56° (C = 2) F = 45°.

∘ - *ferrocéno-2,3 méthyl-6 cyclohexène-2 ol-1* (1 Rc, 2 Rp, 6 Rc) (-)8

$[\alpha]_D$ = - 58° (C = 1,9) F 78-80°

DR (EtOH) : 579,066 ([Φ] = - 300°) ; 510 (- 645°) ; 405 (+ 115°) ; 365,483 (- 163°).

- *alcool énantiomère* (+)8 $[\alpha]_D$ = + 54° (C = 2) F = 80°.

Alcools dérivés des cétones (-)3 et (+)3

∘ - *ferrocéno-2,3 méthyl-6 cyclohexène-2 ol-1* (1 Sc, 2 Rp, 6 Sc) (-)9

$[\alpha]_D$ = - 140° (C = 2) F = 58°

DR (EtOH) : 579,066 ([Φ] = - 220°) ; 515 (- 200°) ; 366,328 (- 1320°).

- *alcool énantiomère* (+)9 $[\alpha]_D$ = + 135° (C = 1,8) F 58°.

∘ - *ferrocéno-2,3 méthyl-6 cyclohexène-2 ol-1* (1 Rc, 2 Rp, 6 Sc) (-)10

$[\alpha]_D$ = - 152° (C = 2) F = 108-110°

DR (EtOH) : 579,066 ([Φ] = - 470°) ; 490 (- 915°) ; 430 (- 330°) 366 (- 870°).

- *alcool énantiomère* (+)10 $[\alpha]_D$ = + 150° (C = 1,9) F = 108-110°

Alcools dérivés des cétones (-)5 et (+)5

∘ - *ferrocéno-2,3 méthyl-5 cyclohexène-2 ol-1* (1 Sc, 2 Rp, 5 Sc) (-)11

$[\alpha]_D$ = - 64° (C = 2,5) huile

DR(EtOH) : 579,066 ([Φ] = - 198°) ; 565 (- 205°) ; 550 (- 205°) ; 435 (- 495°) ; 420 (- 485°) ; 366,328 (- 730°).

- *alcool énantiomère* (+)$\underline{\underline{11}}$ $[\alpha]_D$ = + 61° (C = 2) huile.

∘ - *ferrocéno-2,3 méthyl-5 cyclohexène-2 ol-1* (1 Rc, 2 Rp, 5 Sc) (-)$\underline{\underline{12}}$
$[\alpha]_D$ = - 144° (C = 1,8) F = 79°
DR (EtOH) : 579,066 ([Φ] = - 470°) ; 490 (- 940°) ; 420 (- 173°) ; 366,328 (- 637°).

- *alcool énantiomère* (+)$\underline{\underline{12}}$ $[\alpha]_D$ = + 145° (C = 1,9) F = 80°

Alcools dérivés des cétones (-)$\underline{6}$ et (+)$\underline{6}$

∘ - *ferrocéno-2,3 méthyl-5 cyclohexène-2 ol-1* (1 Sc, 2 Rp, 5 Rc) (-)$\underline{\underline{13}}$
$[\alpha]_D$ =-4° (C = 2,1) F = 60°
DR (EtOH) : 579,066 ([Φ] = -9,4°) ; 530 (- 27°) ; 480 (+ 94°) ; 375 (- 92°) ; 366,328 (- 98°).

- *alcool énantiomère* (+)$\underline{\underline{13}}$ $[\alpha]_D$ = + 4° (C = 2) F = 60°

∘ - *ferrocéno-2,3 méthyl-5 cyclohexène-2 ol-1* (1 Rc, 2 Rp, 5 Rc) (-)$\underline{\underline{14}}$
$[\alpha]_D$ = - 44° (C = 2,3) F = 125°
DR (EtOH) : 579,066 ([Φ] = - 142°) ; 505 (- 440°) ; 405 (- 378°) ; 366,328 (- 270°).

- *alcool énantiomère* (+)$\underline{\underline{14}}$ $[\alpha]_D$ = + 40° (C = 3) F = 128-130°.

Réduction des cétones : ($[\alpha]_D$: cf chapitre précédent).

(-)$\underline{2}$ et (+)$\underline{5}$ → (+)$\underline{\underline{15}}$

∘ - *ferrocéno-1,2 méthyl-4 cyclohexène-1* (1 Rp, 4 Rc)
DR (EtOH) : 579,066 ([Φ] = + 68°) ; 540 (+ 64°) ; 465 (+ 380°) ; 410 (+ 135°) ; 366,328 (+ 185°).

(+)$\underline{2}$ et (-)$\underline{5}$ → carbure énantiomère (-)$\underline{\underline{15}}$.

(-)$\underline{3}$ et (+)$\underline{6}$ → (-)$\underline{\underline{17}}$

∘ - *ferrocéno-1,2 méthyl-4 cyclohexène-1* (1 Rp, 4 Sc)
DR (EtOH) : 579,066 ([Φ] = + 140°) ; 525 (+ 71°) ; 455 (+ 660°) ; 420 (+ 555°) ; 404,66 (+ 570°).

(+)$\underline{3}$ et (-)$\underline{6}$ → carbure énantiomère (+)$\underline{\underline{17}}$

Déshydratation des alcools.

Alcools α-substitués Rp :

- *ferrocéno-3,4 méthyl-1 cyclohexadiène-1,3* (3 Rp) (+)16
  $[\alpha]_D$ = + 1980° (C = 0,82) F = 47-50°
  DC : 486 ($\Delta\varepsilon$ = + 2,35) ; 378 (0) ; 362 (- 0,09).

- *énantiomère* (-)16 $[\alpha]_D$ = - 2020° (C = 0,8) F = 48-50°.
  DC : 486 ($\Delta\varepsilon$ = - 2,40) ; 378 (0) ; 362 (+ 0,07).

Alcools β-substitués Rp :

(-)11 et (-)12 → *ferrocéno-4,5 méthyl-1 cyclohexadiène-2,4* (1 Sc, 4 Rp)
$[\alpha]_D$ = + 2460° (C = 1) F = 60°

- *énantiomère* $[\alpha]_D$ = - 2400° (C = 0,9) F = 60-62°.

(-)13 et (-)14 → *ferrocéno-4,5 méthyl-1 cyclohexadiène-2,4* (1 Sc, 4 Rp)
$[\alpha]_D$ = + 2070° (C = 0,7) huile

- *énantiomère* $[\alpha]_D$ = - 2090° (C = 1) huile.

(1) H. FALK et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1965, 96, 1065.

(2) V.H.T. JAMES, *J. Chem. Soc.*, 1955, p. 637.

(3) D. MARQUARDING, H. KLUSACEK, G. GOKEL, P. HOFFMANN et I. UGI, *J. amer. chem. Soc.*, 1970, 92, 5389.

(4) *a)* C. LECOMTE, Y. DUSAUSOY, R. BROUSSIER, B. GAUTHERON et J. PROTAS, *C.R. Acad. Sci.*, 1972, p. 1263 ; *b)* ibid., *Acta Cryst.*, 1973, B29, 1504.

(5) K. SCHLÖGL, *Topics in stereochemistry*, N.L. ALLINGER et E.L. ELIEL editors, Interscience publishers, New-York, 1967, vol. 1, p. 70.

(6) H. FALK et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1971, 102, 33.

(7) O.L. CARTER, A.T. Mc PHAIL et G.A. SIM, *J. Chem. Soc.*, A, 1967, p. 365.

(8) G. HALLER et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1967, 98, 2044.

(9) H. FALK et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1965, 96, 266.

(10) A. HOREAU, *Tetrahedron Letters*, 1961, 15, 506 et 1962, 21, 965.

(11) *a)* A. MARQUET et A. HOREAU, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 124 ; *b)* G. BALAVOINE, A. HOREAU, J.P. JACQUET et H. KAGAN, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 1910 ; *c)* M.J. LUCHI A. MARQUET et G. SNATZE, *Tetrahedron*, 1972, 28, 1677 ; *d)* P. BRIAUCOURT, J.P. GUETTE et A. HOREAU, *C.R. Acad. Sci.*, 1972, 274, série C, 1203 ; *e)* A. SCHOOFS, J.P. GUETTE et A. HOREAU, *C.R. Acad. Sci.*, 1972, 274, série C, 1527.

(12) E.B. FLEISCHER et S.W. HAWKINSON, *Acta Cryst.*, 1967, 22, 376.

(13) A.F. PEEDERMAN, A.J. VAN BOMMEL, J.M. BIJVOET, *Proc. Koninkl. Ned Akad. Wetenschap*, 1951, 54, 16.

(14) *a)* H. FALK et O. HOFER, *Monatsh. Chem.*, 1969, 100, 1499 et 1507 ; *b)* H. FAKL et H. LEHNER, *Tetrahedron*, 1971, 27, 2279.

(15) H. FALK et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1965, 96, 1081.

(16) G. SNATZKE, *Tetrahedron*, 1965, 21, 413.

(17) J. BARRY, H.B. KAGAN et G. SNATZE, *Tetrahedron*, 1971, 27, 4737.

(18) *a)* J.H. BREWSTER, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, 81, 5475, 5483 et 5493 ; *b)* J.H. BREWSTER, *Topics in Stereochemistry*, N.L. ALLINGER et E.L. ELIEL editors, Interscience Publishers, New-York, 1967, vol. 2, p. 1.

(19) E.L. ELIEL, *Stereochemistry of carbon compounds*, Mc Graw Hill book Company, New-York, 1962, p. 110.

(20) H. FAKL, C. KRASA et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1969, 100, 254.

CHAPITRE III

ETUDE DU DEDOUBLEMENT PARTIEL DE L'ANHYDRIDE α-PHENYLBUTYRIQUE RACEMIQUE PAR LES FERROCENOCYCLOHEXENOLS α OU β-METHYLES OPTIQUEMENT ACTIFS

Dans ce chapitre nous examinerons les résultats obtenus si on applique la technique du "dédoublement partiel" aux différents alcools secondaires que nous avons préparés. Mais l'approche que nous présentons apparaît inverse de celle qui est habituellement utilisée.

Dans notre cas nous disposons au départ d'une référence absolue : la (-)ferrocéno-2,3 méthyl-5 cyclohexène-2 one-1 (2Rp 5Sc). Les corrélations chimiques que nous avons réalisées établissent sans ambiguïté les configurations relatives et absolues des huit ferrocénocyclohexénones. Par réduction de chaque cétone active on obtient deux alcools actifs. La configuration absolue du carbone fonctionnel de ces alcools est donc connue avec certitude à partir de la stéréochimie absolue des cétones de départ et des propriétés physicochimiques des alcools diastéréoisomères qui permettent de fixer la position *endo* ou *exo* de l'hydroxyle pour chaque alcool.

Nous nous proposons donc de déterminer, à partir d'alcools secondaires de configurations absolues connues, le signe du pouvoir rotatoire de l'acide libéré lors du dédoublement cinétique partiel et de discuter les résultats obtenus.

Cette démarche apparaît inverse de celle utilisée par FALK et SCHLÖGL[1] pour établir la configuration absolue de la (+)ferrocénocyclohexénone. Ces auteurs ont appliqué la règle de HOREAU[2] pour déterminer la configuration absolue de l'alcool *exo* issu de cette cétone. La connaissance de la configuration absolue du carbone asymétrique permet alors d'accéder au sens d'enroulement du cycle ortho-condensé.

Cette analyse repose sur une hypothèse qui ne peut être considérée comme absolument certaine : FALK et SCHLÖGL supposent que l'encombrement prépondérant se situe toujours vers le squelette ferrocénique.

On sait en effet que la méthode de HOREAU consiste à traiter un alcool secondaire optiquement actif par l'anhydride α-phénylbutyrique racémique.

Une règle empirique permet de relier la configuration du carbone porteur de la fonction alcool au signe de l'acide résiduel obtenu dans ce dédoublement partiel :

Lorsqu'on obtient l'acide α-phénylbutyrique dextrogyre, l'alcool secondaire possède la configuration représentée ci-dessous

où L désigne le substituant le plus "encombrant".

Il apparaît donc que l'applicabilité de la méthode de HOREAU exige, à priori, le choix du substituant qui doit être considéré comme le plus encombrant. Elle n'est fiable que si ce choix peut être fait sans ambiguïté.

C'est en se référant aux alcools du type C_6H_5CHOHR (où le phényle apparaît effectivement le plus encombrant[3,4]) que FALK et SCHLÖGL ont établi la configuration du (+)ferrocénocyclohexénol *exo*. Ils font donc en fait plusieurs hypothèses :

1. Ils assimilent l'encombrement stérique d'un groupe phényle à celui du groupe ferrocényle ;

2. Ils supposent que la présence de l'atome de fer n'entraîne pas de perturbations lors du déroulement cinétique de la réaction de dédoublement ;

3. Ils considèrent que la portion du cycle orthocondensé qui se trouve à l'opposé du squelette ferrocénique est assimilable à un reste alcoyle d'encombrement moyen.

Or on peut légitimement émettre des doutes sur ces différentes hypothèses. Plus particulièrement, à la lumière des analyses que nous avons présentées dans les parties précédentes, on peut affirmer que la présence d'un substituant sur le cycle orthocondensé entraînera des modifications conformationnelles dont il est difficile de prévoir les répercussions lors du dédoublement cinétique.

Nous avons établi précédemment que les hypothèses de FAKL et SCHLÖGL étaient effectivement vérifiées dans le cas où le cycle orthocondensé ne porte pas de substituant.

Nous allons voir qu'il n'en est plus obligatoirement de même en présence de substituants.

FERROCENOCYCLOHEXENOLS α-METHYLES

Les résultats obtenus lors du dédoublement cinétique selon HOREAU sont reportés au tableau VI.

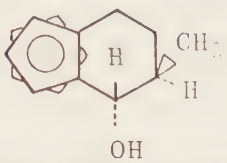
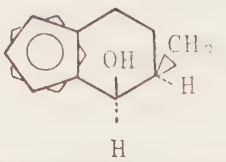
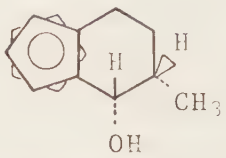
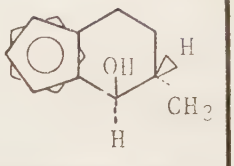
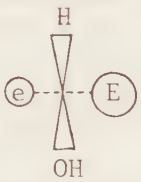
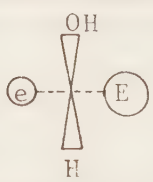
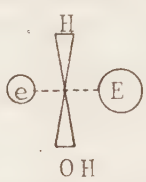
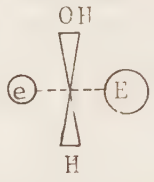
alcools (-) série Rp				
signe de l'acide libéré	(+) en*(-)	(-) en (+)	(+) en (-)	(-) en (+)
schémas des encombrements apparents**				

TABLEAU VI

* Cette ligne indique que le dédoublement cinétique a été également étudié au départ de l'alcool énantiomère. Elle indique le signe de l'acide libéré dans ce cas.

** Ces schémas indiquent les encombrements relatifs donnés par application de la règle de HOREAU (E symbolise la zone qui apparaît la plus encombrée, e celle qui apparaît la moins encombrée). L'observateur regarde ces schémas, ainsi que les représentations de la première ligne, en se plaçant devant le carbone fonctionnel, et voit fuir le cycle orthocondensé. Le squelette ferrocénique se trouve toujours vers la gauche.

On vérifie évidemment qu'un alcool Sp libère toujours un acide de signe contraire à celui libéré par son énantiomère Rp. On constate également que deux alcools épimères libèrent des acides de signe contraire.

Mais si l'on confronte (tableau VI) la représentation des encombrements relatifs déduite du signe de l'acide résiduel à la configuration absolue que nous avons établie antérieurement, il apparaît que, pour cette série de composés, les résultats obtenus sont en contradiction avec les hypothèses avancées par FALK et SCHLÖGL.

En effet, le signe de l'acide libéré indique que, pour tous les alcools de la série α-méthylée, le domaine le plus encombré apparaît toujours situé vers

le groupe méthyle, quelle que soit la position *endo* ou *exo* de ce substituant et quelle que soit la position *endo* ou *exo* de l'hydroxyle.

Ce résultat montre que, dans l'application de la méthode de HOREAU à la détermination des configurations absolues des alcools métallocéniques complexes, on ne doit pas considérer à priori que l'encombrement maximum se situe obligatoirement vers le squelette métallocénique.

Si l'on admet que la méthode de HOREAU reflète effectivement l'encombrement au voisinage de l'hydroxyle on peut tenter d'interpréter les résultats obtenus par une analyse de l'aspect conformationnel des alcools étudiés.

Notons tout d'abord le contraste qui apparaît entre les alcools non substitués sur le cycle orthocondensé (pour lesquels l'encombrement apparent est situé vers le squelette) et les alcools α-méthylés pour lesquels l'encombrement apparent se situe toujours vers le substituant du cycle. Ce substituant doit donc jouer un rôle fondamental.

Nous avons vu précédemment que la discussion des propriétés physicochimiques des alcools conduisait à admettre que, dans tous les cas, le méthyle est toujours équatorial quelle que soit sa position *endo* ou *exo*.

Cette conclusion apparaît compatible avec le résultat du dédoublement cinétique pour les alcools présentant l'hydroxyle et le méthyle en trans l'un par rapport à l'autre. Il apparaît en effet que pour les alcools 7 et 10 ce sont les conformations 7b et 10a (tableau VII) qui amènent le groupe méthyle dans la position favorable à la création d'un encombrement vers le cycle orthocondensé (les conformations 7a et 10b rejettent au contraire le méthyle loin de l'hydroxyle et dans une zone peu influente).

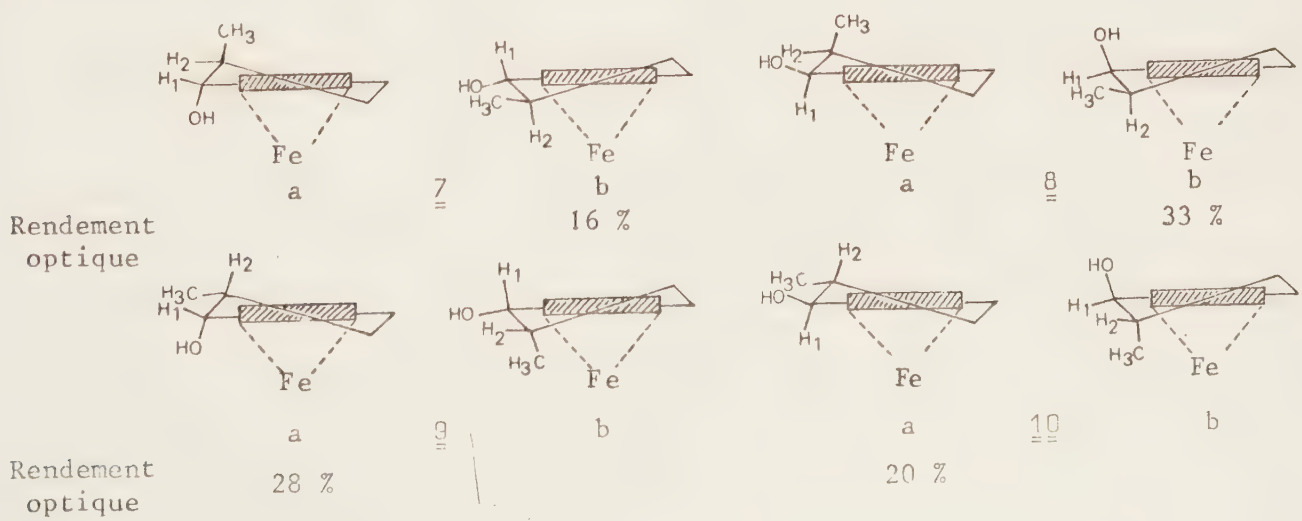


TABLEAU VII

Pour ce qui concerne maintenant les alcools 8 et 9 nous tirerons argument de la notion de rendement optique lors du dédoublement. La valeur du rendement optique du dédoublement partiel est certainement une bonne image de la dissymétrie de l'environnement de l'hydroxyle. Or seules les conformations 8b et 9a justifient l'augmentation du rendement optique observé quand on compare respectivement 8a ou b à 10a et 9a ou b à 7b. En effet l'augmentation relative de la dissymétrie de l'environnement de l'hydroxyle ne peut s'expliquer seulement par le passage d'un méthyle équatorial à un méthyle axial comme ce serait le cas pour les conformations 8a et 9b relativement à 10a et 7b.

L'ensemble des résultats du dédoublement cinétique semble donc, sinon confirmer d'une façon absolue, tout au moins s'harmoniser avec les conformations que nous avions déjà retenues.

Mais le résultat fondamental de cette étude est d'avoir démontré que *l'encombrement ne tire pas sa source de la même origine pour le ferrocénocyclohexénol* exo *et les alcools α-méthylés* endo *ou* exo.

Ce contraste nous conduit tout naturellement à étudier la série β-méthylée pour laquelle le groupe méthyle se trouve éloigné du centre réactionnel.

FERROCENOCYCLOHEXENOLS β-METHYLES

Les études physicochimiques que nous avons présentées antérieurement sur les alcools β substitués ont également conduit à leur assigner une conformation privilégiée.

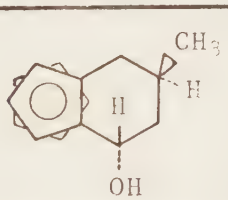
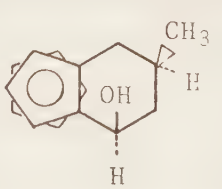
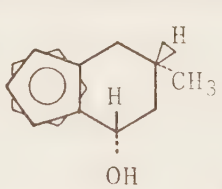
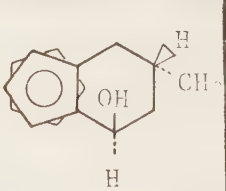
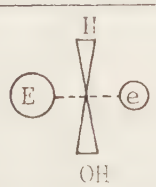
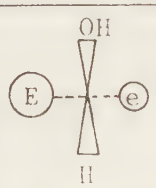
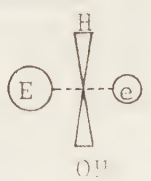
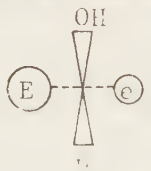
alcools (-) série Rp				
signe de l'acide libéré	(-) en (+)	(+) en (-)	(-) en (+)	(+) en (-)
modèle d'encombrement				

TABLEAU VIII

L'étude du déroulement de l'estérification cinétique de ces alcools selon HOREAU offre encore un double intérêt : définir la zone d'encombrement maximum et permettre éventuellement de confirmer de manière indépendante, en considérant le rendement optique, les conformations proposées précédemment.

L'examen du tableau VIII amène une réponse immédiate à la première question : pour tous ces alcools, le domaine le plus encombré de la molécule apparaît toujours vers le squelette ferrocénique.

Il y a donc une inversion de la zone la plus encombrée quand on passe de la série α-méthylée à la série β-méthylée. On retrouve pour les alcools β la même caractéristique que celle obtenue pour le ferrocénocyclohexénol *exo*.

La dissymétrie de l'environnement de l'hydroxyle n'est cependant pas identique dans tous les cas puisque le rendement optique varie notablement avec la structure des alcools (tableau IX).

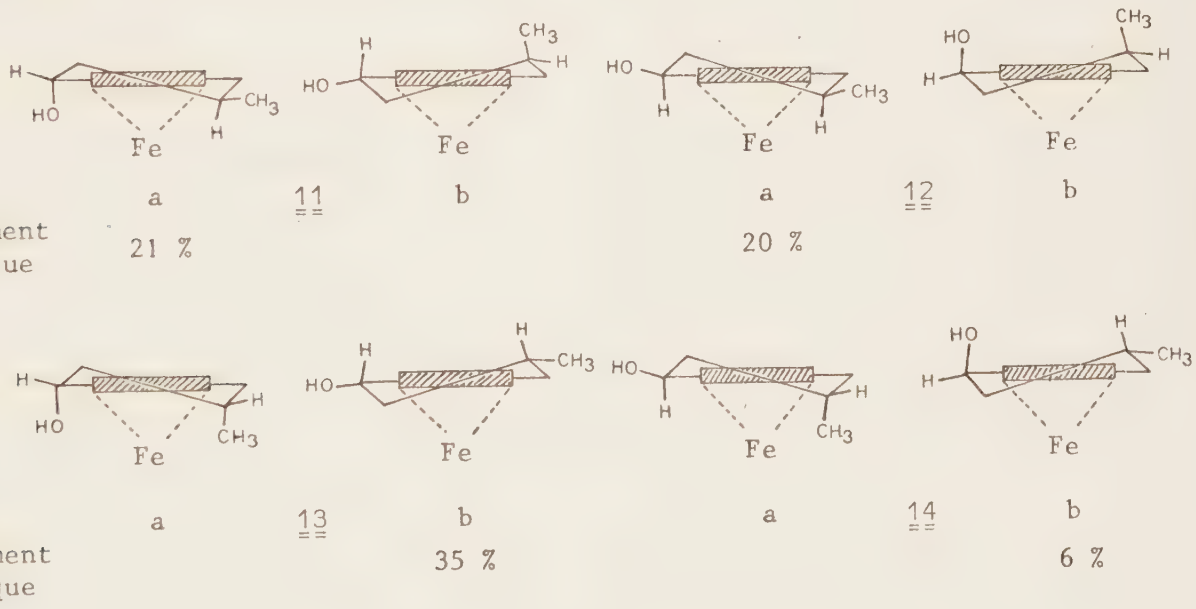


TABLEAU IX

Pour tenter de dégager une systématique et essayer d'en donner une interprétation nous admettrons *au départ* que les alcools 11 à 14 présentent les conformations privilégiées qui ont été proposées antérieurement soit respectivement 11a, 12a, 13b et 14b qui toutes admettent un méthyle équatorial.

On remarque alors que les valeurs des rendements optiques suivent les séquences systématiques suivantes :

- en ce qui concerne la *configuration* du groupe OH, le rendement optique est plus petit pour les composés *exo* que pour les composés *endo* :

$\underline{\underline{12}}$a (OH *exo*) < $\underline{\underline{13}}$b (OH *endo*)

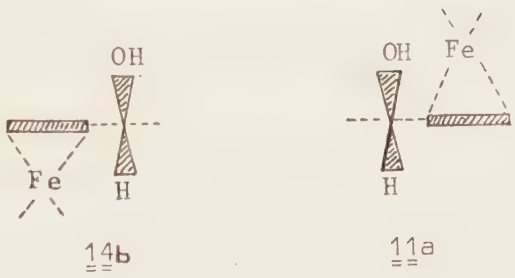
$\underline{\underline{14}}$b (OH *exo*) < $\underline{\underline{11}}$a (OH *endo*)

- en ce qui concerne la *conformation* du groupe OH le rendement optique est plus petit pour les composés pseudoaxiaux que pour les composés pseudoéquatoriaux :

$\underline{\underline{11}}$a (OH a') < $\underline{\underline{13}}$b (OH e')

$\underline{\underline{14}}$b (OH a') < $\underline{\underline{12}}$a (OH e')

Les premières séquences apparaissent logiques. Elle reflètent en effet directement la part d'encombrement apporté par le squelette métallocénique qui doit être plus importante lorsque ce squelette se trouve en *cis* par rapport à l'hydroxyle (voir par exemple le schéma ci-dessous comparant $\underline{\underline{14}}$b à $\underline{\underline{11}}$a).



$\underline{\underline{14}}$b $\underline{\underline{11}}$a

La deuxième série de séquences ne peut s'interpréter que si on fait jouer un rôle particulier à l'hydrogène qui se trouve sur l'anneau cyclopentadiénique en ortho de la fonction alcool.

L'examen des modèles moléculaires montre en effet que $\underline{\underline{11}}$a et $\underline{\underline{13}}$b d'une part, $\underline{\underline{14}}$b et $\underline{\underline{12}}$a d'autre part, se différencient essentiellement par la position relative du OH et de cet hydrogène H_1 :

$\underline{\underline{11}}$a $\underline{\underline{13}}$b $\underline{\underline{14}}$b $\underline{\underline{12}}$a

° ° °

A ce stade, deux remarques s'imposent :

1. Les séquences observées pour les alcools α-méthylés, en ce qui concerne les rendements optiques, sont justifiables d'une analyse analogue à la précédente. Mais il y a inversion des inégalités tant pour la configuration que pour la conformation :

séquences de configuration

$\underline{\underline{10}}a$ (OH *exo*) > $\underline{\underline{7}}b$ (OH *endo*)

$\underline{\underline{8}}b$ (OH *exo*) > $\underline{\underline{9}}a$ (OH *endo*)

séquences de conformation

$\underline{\underline{9}}a$ (OH a') > $\underline{\underline{7}}b$ (OH e')

$\underline{\underline{8}}b$ (OH a') > $\underline{\underline{10}}a$ (OH e')

Ces inversions apparaissent normales puisque l'encombrement prépondérant, en série α, se situe vers le cycle orthocondensé.

2. L'analyse que nous avons présentée pour la série β posait à priori que le méthyle était équatorial conformément aux conclusions des chapitres précédents.

Il est possible de faire une démarche qui ignorerait ce prémisse. Si on envisage alors toutes les combinaisons quatre par quatre des huit conformations possibles représentées dans le tableau IX, on s'aperçoit que seules les conformations que nous avons retenues permettent une interprétation simple et raisonnable des séquences observées pour les rendements optiques.

On peut donc en conclure que la seule discussion des résultats de la méthode de HOREAU conduirait à retenir les mêmes conformations que celles déduites des autres données physicochimiques.

°°°

Nous croyons indispensable, à la fin de ce chapitre, de rapprocher nos résultats de ceux obtenus récemment par HOREAU et coll.

Ces auteurs ont en effet montré que, pour le tétralol-1, l'encombrement apparaît vers le noyau aromatique mais que pour les dérivés méthylés ou diméthylés en 2 l'encombrement se trouve vers les méthyles[5].

Le parallélisme entre nos résultats et ceux des auteurs cités apparaît évident. On doit en conclure que l'aspect conformationnel du cycle porteur de la fonction alcool secondaire est le facteur essentiel qui doit être pris en considération lorsqu'on se propose d'atteindre la configuration absolue de l'alcool. La complexité de l'analyse qui s'impose alors semble donc conduire à restreindre la fiabilité de la méthode du dédoublement partiel dans des cas analogues. Nous pensons par contre que la méthode trouve ainsi un nouveau champ d'application qui s'inscrit dans le double cadre de l'analyse conformationnelle et des mécanismes réactionnels. Mais il est bien évident, qu'en l'état actuel de nos connaissances, cette nouvelle approche ne peut être envisagée que dans les cas où l'on dispose au départ de références parfaitement établies.

PARTIE EXPERIMENTALE

DEDOUBLEMENT CINETIQUE PARTIEL DE L'ANHYDRIDE α-PHENYLBUTYRIQUE

Il a été effectué selon la méthode mise au point par HOREAU et KAGAN[6]. A une solution de 10^{-4} mole d'alcool (27 mg) dans 0,1 cm^3 de pyridine, on ajoute 2.10^{-4} mole d'anhydride α-phénylbutyrique (62 mg). Après au moins 16 h à la température ambiante et à l'abri de la lumière, on ajoute une goutte d'eau et on abandonne pendant 6 h (température du laboratoire). On ajoute 5 cm^3 de benzène et 5 cm^3 d'eau et on dose par la soude 0,05 N en présence de phtaléine. On décante alors la phase benzénique et extrait deux fois la phase aqueuse par le benzène.

La phase aqueuse est acidifiée par HCl puis extraite au benzène qui, séché, est concentré à 1 cm^3. On lit le pouvoir rotatoire pour la raie D du sodium (ℓ = 0,1 dm).

La phase organique est lavée, séchée et évaporée. La chromatographie sur plaque de kieselgel G (éluant : pentane-benzène 5/2) permet de récupérer l'alcool non estérifié et d'isoler le mélange d'esters. Ces esters ont été systématiquement saponifiés. L'acide α-phénylbutyrique ainsi obtenu présente un pouvoir rotatoire inverse de celui lu précédemment.

Les rendements optiques sont calculés en supposant les alcools optiquement purs. Le dédoublement cinétique a été effectué à plusieurs reprises sur chaque énantiomère, l'erreur absolue sur les résultats apparaît de l'ordre de 2 %.

Les rendements d'estérification et les rendements optiques sont respectivement : alcools $\underline{7}$: 65 % (16 h) ; 16 %. alcools $\underline{8}$: 15 % (16 h) et 50 % (40 h) ; 33 %. alcools $\underline{9}$: 22 % (16 h) et 28 % (23 h) ; 28 %. alcools $\underline{10}$: 35 % (16 h) et 53 % (22 h) ; 20 %. alcools $\underline{11}$: 60 % (20 h) ; 21 %. alcools $\underline{12}$: 38 % (20 h) ; 20 %. alcools $\underline{13}$: 88 % (20 h) ; 35 %. alcools $\underline{14}$: 18 % (20 h) et 53 % (55 h) ; 6 %.

(1) H. FALK et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1965, 96, 266.

(2) A. HOREAU, *Tetrahedron Letters*, 1961, p. 506 et 1962, p. 965.

(3) H. FALK et K. SCHLÖGL, *Monatsh. Chem.*, 1965, 96, 276.

(4) R. WIEDMANN et A. HOREAU, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 117.

(5) *a)* P. BRIAUCOURT, J.P. GUETTE et A. HOREAU, *C.R. Acad. Sci.*, 1972, 274, série C, 1203 ;
b) A. SCHOOFS, J.P. GUETTE et A. HOREAU, *C.R. Acad. Sci.*, 1972, 274, série C, 1527.

(6) *a)* A. HOREAU et H.B. KAGAN, *Tetrahedron*, 1964, 20, 2431.
b) G. BALAVOINE, A. HOREAU, J.P. JACQUET et H. KAGAN, *Bull. Soc. chim.*, 1970, p. 1910.

CONCLUSION

Nous pensons pouvoir résumer nos principaux résultats de la façon suivante :

1. La synthèse des acides β-ferrocénoylpropioniques substitués peut se faire par condensation directe des anhydrides succiniques monosubstitués sur le ferrocène. La sélectivité de la réaction de condensation s'inverse quand on passe des anhydrides méthyl ou phénylsucciniques aux anhydrides isopropyl ou tertiobutylsucciniques.

L'établissement de la structure des acides β-ferrocénoylpropioniques substitués a été faite par voie chimique. L'analyse RMN confirme l'identification chimique proposée.

2. La cyclisation d'un acide γ-ferrocénylbutyrique β-substitué conduit aux deux ferrocénocyclohexénones β-substituées *endo* et *exo* attendues. La cétone R *endo* est toujours majoritaire.

La cyclisation des acides γ-ferrocénylbutyriques α-substitués n'est pas totalement stéréosélective. La cétone R α *endo* obtenue résulte à la fois de la cyclisation de l'acide précurseur et de l'épimérisation dans le milieu réactionnel de la cétone R α *exo* qui se forme préférentiellement.

La stéréochimie des ferrocénocyclohexénones a été déterminée par voie chimique.

L'analyse critique des données RMN, en particulier du glissement chimique du substituant, permet d'assigner à ce substituant, quelle que soit sa position, un site équatorial.

3. La stéréosélectivité de la réduction des cétones cycliques dépend de la position du substituant sur le cycle orthocondensé.

La réduction des ferrocénocyclohexénones β-substituées *exo* conduit à un alcool prépondérant de structure *exo*. Cette réduction constitue le premier exemple connu d'une attaque préférentielle du côté du fer.

L'approche de la stéréochimie des alcools obtenus par action de $LiAlH_4$ sur les ferrocénocyclohexénones peut être effectuée en déterminant les grandeurs relatives des tensions de PITZER et des effets stériques dans l'hypothèse de conformations demi-chaises privilégiées pour les cétones.

La différence de stéréosélectivité observée quand on passe de $LiAlH_4$ à KBH_4 s'interprète au mieux en accordant dans ce dernier cas une influence primordiale à l'interaction stérique entre le nucléophile et le squelette ferrocénique. Cette influence prépondérante justifie alors l'attaque préférentielle sur la face *exo* du carbonyle.

4. Les différences constatées dans les propriétés physicochimiques des couples d'alcools *endo-exo* permettent, sans ambiguïté, l'attribution de leur configuration relative :

- les alcools *endo* présentent les Rf chromatographiques les plus élevés ;
- les alcools *endo* ont la fréquence de vibration infrarouge de l'hydroxyle la plus faible ;
- en spectrométrie de masse, seule la fragmentation des alcools *endo* traduit la possibilité de transfert de l'hydroxyle sur le fer ;
- en RMN, le signal des protons du cycle non substitué d'un alcool *endo* est toujours déplacé vers les champs faibles par rapport à son isomère *exo*.

5. L'analyse des données spectroscopiques des alcools permet également de leur attribuer une conformation privilégiée : le substituant carboné impose la conformation et se place toujours en équatorial.

L'approche qui justifie ce point de vue repose essentiellement sur la comparaison critique du glissement chimique des protons du cycle non substitué et sur l'évolution des valeurs ν_{OH} des différents alcools.

6. Le dédoublement des acides β-ferrocénoylpropioniques α ou β-méthylés permet d'accéder aux huit ferrocénocyclohexénones α ou β-méthylées optiquement actives et aux seize alcools qui en dérivent.

La pureté optique des produits obtenus est voisine de 100 %.

7. La configuration absolue des cétones optiquement actives a été établie par corrélation chimique au départ de la ferrocéno-2,3 méthyl-5 (*exo*) cyclohexène-2 one-1 lévogyre dont la structure absolue (2 Rp, 5 Sc) a été déterminée par analyse cristallographique.

L'ensemble des filiations chimiques confirme définitivement :

- la chiralité métallocénique Sp de la ferrocénocyclohexénone dextrogyre ;
- l'addition *exo* exclusive dans la réduction catalytique sur palladium des ferrocénocyclohexadiènes substitués ou non.

8. L'étude des données chiroptiques des composés actifs isolés permet d'énoncer les règles empiriques suivantes :

- l'effet COTTON des ferrocénocyclohexénones Rp est toujours négatif dans le domaine de la "bande ferrocénique d'absorption" (440 nm) ;

- le passage d'une ferrocénocyclohexénone Rp substituée ou non au dérivé éthylénique de même chiralité plane entraîne un important déplacement positif du pouvoir rotatoire ;

- les courbes DR des ferrocénocyclohexénols secondaires *exo* présentent un effet COTTON marqué entre 400 et 600 nm. Cet effet COTTON est négatif pour les alcools Rp. Cette caractéristique est absente des courbes DR des épimères *endo*.

9. L'étude du dédoublement partiel de l'anhydride α-phénylbutyrique racémique par les ferrocénocyclohexénols α ou β-méthylés optiquement actifs fait apparaître des anomalies apparentes :

- pour tous les alcools α-méthylés le domaine le plus encombré de la molécule apparaît toujours situé vers le groupe méthyle quelle que soit la position *endo* ou *exo* de ce substituant et quelle que soit la position *endo* ou *exo* de l'hydroxyle ;

- pour tous les alcools β-méthylés, l'encombrement apparent se situe toujours vers le squelette ferrocénique.

Le contraste entre ces deux résultats s'explique aisément si l'on prend en considération l'aspect conformationnel du cycle porteur de la fonction alcool secondaire.

L'utilisation de la méthode de HOREAU permet en fait de confirmer, de manière indépendante, les conformations privilégiées proposées pour les ferrocénocyclohexénols à partir des données spectroscopiques.

THESE DE DOCTORAT d'ETAT

présentée

par Monsieur BROUSSIER Roland

"CONFIGURATIONS RELATIVES ET ABSOLUES ET CONFORMATIONS DE FERROCENOCYCLOHEXENONES et FERROCENOCYCLOHEXENOLS"

Vu et permis d'imprimer

D I J O N , le 11 Février 1974

Le Président de l'Université :

P. FEUILLEE.